This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

ntersuchungen über die Bedeutung des Suprarenins für die Geburtshülfe.

Eine experimentelle und klinische Studie.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia legendi

einer

hohen medicinischen Fakultät

der

Ruprechts-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Dr. Maximilian Neu,
Assistent an der Universitäts-Frauenklinik.

Mit 3 Tafeln.

Berlin 1908.
Druck von L. Schumacher.

0
4
8

LANE

MEDICAL LIBRARY

LEVI COOPER LANE FUND

Untersuchungen über die Bedeutung des Suprarenins für die Geburtshülfe.

Eine experimentelle und klinische Studie.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia legendi

einer

hohen medicinischen Fakultät

der

Ruprechts-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Dr. **Maximilian Neu,**
Assistent an der Universitäts-Frauenklinik.

Mit 3 Tafeln.

Berlin 1908.
Druck von L. Schumacher.

LANE LIBRARY

(Sonderabdruck aus dem Archiv für Gynäkologie. Bd. 85. H. 3.)

W800
S9N9
1908

Inhalt.

Seite

Einleitung: Die thierexperimentellen Ergebnisse der Suprareninwirkung am Uterus 1

I. Experimenteller Theil. (Eigene Untersuchungen.)

A. Thierexperimentelle Prüfung des Suprarenins am graviden Uterus 6

B. Experimentelle Prüfung des Suprarenins am nichtgraviden Uterus des Menschen 9

C. Experimentelle Prüfung des Suprarenins am kreissenden Uterus des Menschen 17

D. Experimentelle Prüfung des Applicationsortes und der Dosirung 28

II. Klinischer Theil.

A. Die für die geburtshülfliche Therapie in Betracht kommenden Applicationsarten; Dosirung 47

B. Erörterung der specifischen Uteruswirkung bei den verschiedenen Applicationsarten 53

C. Therapeutischer Effect der Suprareninapplication in der Geburtshülfe, Methoden seiner Feststellung 60

D. Besprechung der klinischen Resultate 65

1. Anwendung des Präparates bei atonischen Zuständen (Nachgeburtsperiode) 65

2. Anwendung des Präparates zur Geburtserregung . . 74

3. Anwendung des Präparates im Wochenbett 79

4. Sonstige Anwendungen des Präparates in der geburtshülflichen Therapie 80

Schluss: Gesammtüberblick über die klinischen Resultate; Indicationen für die Anwendung des Suprarenins in der Geburtshülfe . . 82

Anhang: Protocollnotizen zu den Versuchen 89

Literatur 91

71072

Einleitung.

Seitdem Oliver und Schäfer im Jahre 1894 durch die Feststellung der den Blutdruck enorm steigernden Eigenthümlichkeit des Nebennierenorganextractes den Beginn der neuzeitlichen wissenschaftlichen Erforschung der Nebennieren anbahnten, sind unsere Kenntnisse dieses Organes in ungeahnter Weise nach der anatomischen, histologischen, physiologisch-biologischen und pharmakologischen Hinsicht erweitert und befestigt worden. Eine kritische Sichtung dieser Ergebnisse liegt bereits wiederholt in der Literatur vor; ich verweise daher auf die Hallenser Dissertation aus Harnack's Institut von Siegfried Goldschmidt (1) (Literatur bis einschliesslich 1903), die Möller'sche Arbeit (33) und meine übersichtliche Zusammenstellung in der Monatsschrift f. Geburtshülfe u. Gynäkologie (Literatur bis einschliesslich 1905) (2).

Die Folge der rein wissenschaftlichen Erforschung des Nebennierenextractes war eine universelle therapeutische Verwendung des Mittels, das man alsbald chemisch rein darzustellen gelernt hatte, in fast allen Theilgebieten der klinischen Medicin. Für die bedeutsame Verwerthbarkeit des neuen Mittels spricht die Thatsache, dass es sich — im Gegensatze zu den vielen anderen modernen therapeutischen Bereicherungen — bis zum heutigen Tage erfolgreich seinen Platz in der ärztlichen Rüstkammer behauptet hat. Umsomehr war es zu verwundern, dass sich die Gynäkologie, besonders aber die Geburtshülfe, die schätzenswerthen Vortheile der diesbezüglichen therapeutischen Bestrebungen anderer medicinischer Theilgebiete hat entgehen lassen. Weder Kurdinowski's Aufforderung zum klinischen Studium unseres Mittels, noch meine eigenen nachdrücklichen Hinweise auf die rationelle Verwendbarkeit

der Nebennierenpräparate in der geburtshülflichen Therapie haben eine Aenderung in der Sachlage herbeizuführen vermocht. Unter diesen Umständen sah ich mich veranlasst, das Mittel experimentell und klinisch eingehender zu prüfen. Bevor ich meine eigenen Resultate mittheile und discutire, scheint es mir unabweislich, auf die Ergebnisse der Thierexperimentalforschung näher einzugehen, insofern sie für unser Thema in Betracht kommen.

E. A. Schäfer (4) hat wohl zuerst die experimentelle Thatsache festgestellt, dass Nebennierenextract auf die schwangere und nichtschwangere Gebärmutter contractionserregend wirkt. Da das Extract alle hierfür bekannten Mittel an Wirksamkeit weit übertraf, rieth er es bei der Geburt innerlich zu geben; aufs Wärmste empfahl er es aber bei Nachgeburtsblutungen; er sagt: „the exact strength of the solution for the purpose of intrauterine injection is immateriel; any that might be absorbed into the general circulation would be beneficial rather than otherwise .... Such a solution is a powerful styptic, and its value in this respect may be still further increased by the addition of 60 grs. of calcium chloride.“ Diese eindringliche Empfehlung für die Geburtshülfe verhallte vollkommen. Cramer (5), der wiederholt und mit gerühmtem Vortheil sich des „Adrenalins“ bei gynäkologischen Blutungen der verschiedensten Art bedient hatte, wagte nicht, in der Praxis das Mittel bei Blutungen in der Nachgeburtsperiode anzuwenden, da hier die Verhältnisse doch ganz anders lägen, wie bei der Anämisirung von Schleimhautcapillaren, besonders aber, weil er nach Abklingen der Extractwirkung Nachblutungen befürchtete. Mir schienen seinerzeit die einzigen Bedenken, die Nebennierenpräparate während Nachgeburtsblutungen, besonders innerhalb des Cavum uteri, anzuwenden, darin zu liegen, dass die grosse resorbirende Wundfläche des puerperalen Uterus eine besondere Intoxicationsgefahr bedingen könnte; ich sprach den Gedanken aus, dass vielleicht mit der Höhe der zu wählenden Dosis allein, vielleicht auch mit der Art der Application derartige Schädlichkeiten vermieden werden könnten.

Inzwischen sind die thierexperimentellen Forschungen einen wesentlichen Schritt weitergegangen, wodurch die Basis für eine Uebertragung der Experimente auf den Menschen gesichert ward. Dieser Fortschritt ist vor allem der modernen exacten Methodik zu verdanken, die unter physiologischen und pharmakologischen

Bedingungen das Verhalten der herausgeschnittenen überlebend gehaltenen Gebärmutter zu studiren und graphisch festzulegen ermöglichte.

Franz (6) hatte die Beobachtung gemacht, dass ein aus einem eben exstirpirten menschlichen Uterus herausgeschnittenes Längsmuskelstück allmählich härter wurde und sich verkürzte; es handelte sich also um eine Contraction. Dadurch, dass er diese Contractionen unter thermischen, mechanischen, elektrischen, chemischen Einflüssen im Myographion aufschreiben liess, schuf er eine neue Methode der Untersuchung des Uterusmuskels. Zum Vergleich mit den Resultaten am menschlichen Uterus experimentirte er mit dem excidirten Kaninchenuterus und mit dem im Zusammenhang mit dem Thierkörper belassenen Uterus des Kaninchens. Auf diese Weise gewann Franz interessante und wichtige physiologische Resultate.

Einen besonders bedeutsamen Fortschritt haben wir in Kurdinowski's (3) Untersuchungen zu erblicken. Es gelang ihm, den Uterus über Stunden und Tage mittelst der Gefässdurchströmungsmethode[1]) mit Locke'scher Flüssigkeit überlebend zu erhalten und weiter bei zwei Versuchen am isolirten Uterus den Geburtsact in allen seinen Einzelheiten von Anfang bis zu Ende zu beobachten. Auf die bei seinen höchst interessanten Untersuchungen erhobenen physiologischen Daten werden wir noch wiederholt zurückzukommen haben. Hier habe ich vor allen Dingen auf seine Adrenalinversuche einzugehen. Seine Resultate sind: Adrenalin[2]) wirkt schon in den schwächsten Concentrationen — das Optimum der Adrenalinwirkung liegt für die isolirte Gebärmutter wie für isolirte Organe überhaupt bei den schwächsten Concentrationen (1 : 5 bis 20 Millionen) — energischer auf die Gebärmutter, als jene Mittel,

1) Kurdinowski, E. M., Der Geburtsact, am isolirten Uterus beobachtet. Dieses Archiv. Bd. 73. 1904. S. 426.

2) Die Namen für die wirksame Nebennierensubstanz variiren lediglich als Handelsmarke: Adrenalin (Takamine) von Parke, Davis u. Co., Suprarenin (Höchster Farbwerke), Paranephrin (Merck), Eudrenal (Schering), Epirenan (H. Byk, Berlin). Ich werde das „Suprarenin" auch als Sammelname gebrauchen, indessen gleich hier hervorheben, dass ich zu meinen Versuchen nur das Höchster Präparat „Suprarenin" verwendete. Es ist festgestellt, dass die verschiedenen Präparate gleich wirksam sind; ich entschied mich für das deutsche Product aus Gründen der Billigkeit (vergl. meine Arbeit, S. 830 ff.).

welche man als specifisch für sie ansieht (Hydrastinin, Secale etc.). Es ruft eine stürmische Reaction hervor, indem es die Zusammenziehungen der isolirten Gebärmutter bedeutend verstärkt, ihnen einen scharf ausgeprägten tetanischen Charakter giebt, und indem es mehr als andere Gifte die mechanische Reizbarkeit der Gebärmutter erhöht. Die gleichen Versuche mit Adrenalin an der Gebärmutter eines ganzen Thieres und an dem isolirten Organ desselben Thieres ergaben ähnliche Contractionscurven. Adrenalin verengert ganz energisch die Gefässe der isolirten Gebärmutter. Bei der Feststellung der Strömungsschnelligkeit während der im Uterus stattfindenden Adrenalincirculation ergab sich, dass die Strömung sich bis 83, ja 100 pCt. im Vergleich zur Norm verlangsamt hatte. Ueberhaupt ist der Zusammenhang der Physiologie der Gebärmutter mit der Physiologie der anderen glattmuskeligen Organe durch Versuche an der isolirten Gebärmutter zu beobachten gewesen. Adrenalin ruft — eine interessante Beobachtung — zuweilen, wenn es die Contractionen des Uterus gar nicht beeinflusst, eine starke Verengerung seiner Gefässe hervor; die Wirkung schien somit auf die Gefässe eine beständigere zu sein, als auf den eigentlichen Muskel selbst. Bei den Versuchen an lebenden Weibchen wurde das Adrenalin in die Ohrvene des Thieres eingeführt, in einer Menge von 0,0001 bis 0,001. In neuester Zeit wurden die Kurdinowski'schen Resultate durch E. Kehrer's (7) „physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien“ im Gottlieb'schen Institut erweitert. Kehrer arbeitete, was die Versuche am überlebend gehaltenen Organe anbelangt, unter wesentlich uncomplicirteren Bedingungen als Kurdinowski (9); das von Kehrer für seine besonderen Zwecke benutzte Magnus'sche Verfahren besteht im Princip darin, dass das exstirpirte Organ sofort in eine sauerstoffhaltige anorganische Salzlösung von Körpertemperatur, die sogen. Ringer'sche Flüssigkeit, gebracht wird, wo es nach Fixirung durch besondere Vorrichtungen seine Bewegungen auf dem Ludwig'schen Kymographion aufschreibt. Auch Kehrer konnte feststellen, dass schon beim nicht trächtigen Kaninchen auf kleinste Dosen Suprarenin (Merck) bezw. auch Epirenan stets starke Tonussteigerungen mit ausgiebigen beschleunigten und regularisirten Contractionen oder längerer Stillstand der Bewegungen im Zustand maximaler Verkürzung erfolgten; in gleicher Weise werden Scheide, Tube und

Lig. rotundum beeinflusst. Ganz wie die Gebärmutter des Kaninchens reagirt auch der menschliche Uterus auf Suprarenin mit Zunahme der Bewegungen. Dieser Befund Kehrer's ist uns von principieller Wichtigkeit; es standen ihm zu diesen Untersuchungen je ein myomatös veränderter und ein chronisch metritischer Uterus bei Pyosalpinx zur Verfügung. Freilich benöthigte er zur Erzielung eines Ausschlages etwas stärkerer Concentrationen als beim reinen Thierexperiment. Immerhin ist der Effect, den er mit relativ kleinen Dosen bei einem von muskelkranken Organen stammenden Präparate erzielte, die noch dazu durch Transport (Abkühlung und Sauerstoffmangel) geschädigt waren, ein erstaunlicher; denn es glückte ihm beim entzündeten Uterus durch $^1/_{10}$ und $^1/_2$ mg Suprarenin auf 200 Ringerflüssigkeit, das entspricht einer Verdünnung von 1 : 2 Millionen bezw. 1 : 400 000, die trägen, aber energischen Spontanbewegungen zu beschleunigen und zu regularisiren, bei dem aus der vorderen Corpuswand des myomatösen Uterus entnommenen Versuchsstreifen auf 0,1 mg zu 200 Ringerflüssigkeit Tonussteigerung, wenn auch in geringem Grade, zu erreichen. Völlig übereinstimmend mit Kurdinowski lautet Kehrer's Urtheil: Es giebt kein Gift, mag seine Wirkung auf die Uterusmusculatur noch so stark sein, das sich bei gleich starker Verdünnung ähnlich verhielte, wie das Suprarenin: bei einer Lösung 1 : 200 Millionen noch deutliche Contractionsvermehrung, bei einer Verdünnung von 1 : 50 Millionen stärkste Effecte. In einem nicht unwesentlichen Punkte unterscheidet sich das Urtheil dieser beiden Autoren; Kehrer ist auf Grund seiner Untersuchungen am überlebenden Uterus und Experimenten am lebenden Thier geneigt, Kurdinowski's Ansicht, es sei die Suprareninwirkung auf die Gefässe eine beständigere, als die auf die Uterusmusculatur, zu bezweifeln. Bei beiden Methoden hatte das Adrenalin die Musculatur der Gebärmutter in der stärksten Weise zur Contraction gebracht. Hier sei noch die interessante Entdeckung Kehrer's eingeschaltet, dass die Reaction des Uterus auf Suprarenin nicht bei allen Thieren die gleiche ist: bei Katze und Hund tritt eine Erschlaffung der Uterusmusculatur ein, indessen mit der Einschränkung, dass bei der Katze in der ersten Schwangerschaftswoche auf Suprarenin stärkste Contraction erfolgt. Ich kann aus eigener Beobachtung hinzufügen, dass sich der gravide Hundeuterus, wie nicht anders zu erwarten war, ganz ebenso verhält. Wir werden auf diese über-

aus interessanten biologischen Erscheinungen zuzückzugreifen haben, wenn wir die Frage nach dem Angriffspunkt des Suprarenins erörtern werden.

Ueberblicken wir die mitgetheilten thierexperimentellen Ergebnisse, so ist zu folgern: die Nebennierenpräparate stellen ein hervorragendes Gebärmuttermittel dar, dessen Wirkung um so bedeutsamer erscheint, als sich mit den minimalsten Dosen ein Effect erzielen lässt. Auf diesen Voraussetzungen baute sich meine Fragestellung auf.

I. Experimenteller Theil.

Eigene Untersuchungen.

A. Thierexperimentelle Prüfung des Suprarenins am graviden Uterus.

Wir haben aus den bereits vorliegenden Untersuchungen erfahren, dass sich die Wirkung des Suprarenins erstreckt auf die glatte Musculatur des Uterus sowohl als auf die Musculatur der Gefässe; im ersteren Falle ist die Resultante eine Contraction des Hohlorganes mit einer Verminderung seines Umfanges, im anderen eine Vasoconstriction: das Organ wird weiss, anämisch.

Es ist also das Suprarenin in erster Linie in Betracht zu ziehen für Operationen an der schwangeren Gebärmutter und dies um so mehr, als die Thatsache fest begründet ist, dass der schwangere Uterus auf Reize aller Art besonders empfindlich reagirt. Die wichtigste Operation ist die Sectio caesarea. Im Folgenden die Vorversuche: 28. II. 07. Schwarzes weibliches Kaninchen, 2300 g, Ende der 1., Anfang der 2. Schwangerschaftswoche? In Aethernarkose Laparotomie. Vorlagern des graviden Uterus, Schutz durch eine körperwarme Kochsalzcompresse; sofort wird mit einer mit feinster Nadel armirten Pravazspritze Suprareninlösung (1 : 10 000, 1 Theilstrich = 0,00001 wirksame Substanz) in den Abschnitt des Genitalschlauches injicirt, der unterhalb der Einmündungsstelle der beiden Uterushörner gelegen ist und dem oberen Theil der Scheide [fälschlich nach Krause von Kurdinowski[1]) als Corpus uteri bezeichnet) entspricht; dieser Theil

1) Vgl. die Controverse Labhardt-Kurdinowski, Centralbl. f. Gyn. 1905. (Genaueres s. Literaturverzeichniss.)

spielt unter der Geburt die Rolle eines kräftig mitarbeitenden Durchtrittsschlauches und ist sehr muskulös; er wird von der aus der Art. uterina entspringenden Art. vaginalis super. (wie beim Menschen) versorgt. Sofort tritt nach der Injection völlige Weissfärbung des ganzen Gebärorganes ein, die beiden graviden Uterushörner bäumen sich wild auf, ziehen sich nach der Bewegungsform eines Wurmes lebhaft zusammen und diese Lebhaftigkeit der Contractionen bleibt während ungefähr einer Minute nach Exstirpation der Hörner noch fortbestehen. Der obere muskulöse Scheidenabschnitt hat sich ebenfalls intensiv contrahirt, so dass eine deutliche Längsfältelung sichtbar war. Es kam uns bei diesem Versuche darauf an, zu sehen, ob sich die Exstirpation der graviden Hörner des Kaninchenuterus ohne jeglichen Blutverlust bei nicht abgeklemmten Gefässen durchführen liesse. Diese Voraussetzung traf vollkommen zu. Mit einem Scheerenschlage wurden die Hörner aus ihrer distalen Verbindung ausgelöst; weder aus der suprarenincontrahirten centralen noch peripheren Wundfläche entleerte sich das kleinste Bluttröpfchen. Dabei ist hervorzuheben, dass der centrale Abschnitt sich noch in vollkommener Gefässverbindung (A. uterina) befand. Nunmehr werden in typischer Weise unter exacter Gefässversorgung (spermaticalen und uterinen Gefässe) die Hörner exstirpirt. Es war interessant wie lebhaft die Hörnercontractionen nachhielten; nach ca. 5 Minuten war durch erneute Suprarenininjection (wiederum ein Theilstrich der Lösung) stürmischste Reaction auszulösen.

Das Thier ward am gleichen Tage einem andersartigen Versuche unterzogen und dadurch mit Absicht zum Exitus gebracht. Die Obduction (10,45 p. m.) ergab: der Amputationsstumpf, der nicht weiter versorgt worden, war mit feinen Adhäsionen bedeckt, leicht hämorrhagisch verfärbt; nirgends in der Bauchhöhle oder im kleinen Becken ein grösserer Bluterguss, obgleich zur Tödtung ein starkes Krampfgift verwendet worden war. Für eine intensive Wirkung des Krampfgiftes sprach der übrige Obductionsbefund: Ecchymosen über beiden Unterlappen der Lungen, Herz: besonders der linke Abschnitt desselben, strotzend mit flüssigem Blut gefüllt, wenig Gerinnsel. Der rechte Ventrikel schlaff, enthält einzelne Thromben.

Zweiter Versuch. 2. III. 07. Weisses weibliches Kaninchen von 2200 g, ca. Beginn der 2. Schwangerschaftswoche. Es wird in der gleichen Weise wie bei Versuch 1 vorgegangen; auch hier die beschriebenen Erscheinungen. Die Uterushörner werden ex-

stirpirt. Da das Thier am Leben erhalten werden sollte, wurde um den Scheidenstumpf eine Seidenligatur gelegt.

Dritter Versuch. 3. III. 07. 19,7 kg schwere, gravide weibliche Dogge, ca. 14 Tage vor dem Niederkunftstermin. 2. III. durch intravenöse Ergotininjection wird versucht, die Geburt einzuleiten; zunächst kein deutlicher Effect. 3. III. 10,45 a. m. gelingt es, Wehen zu erregen, die von 12,05 ab in ausgesprochene Presswehen übergehen. Es wird nun beschlossen, das gebärende Uterushorn dem Suprareninversuch zu unterziehen. 1 Uhr Sectio caesarea. Laparotomie, Hervorlagerung des rechten Gebärmutterhornes, dessen Entleerung zuerst begonnen hat; ein Fötus ist bereits bis in den oberen Scheidenabschnitt geboren. Das Horn stellt einen dünnwandigen, grünlich schimmernden, prall elastischen, zunächst schlaffen Schlauch dar. Sofort werden mit einer feinen Pravazspritze 2 Theilstriche einer Suprareninlösung 1 : 10 000 injicirt; die Injectionszone, die etwa 6—7 cm lang ist und sich in der Mitte des ca. 35 cm langen Schlauches auf der ventralen Fläche befindet, wird sofort weiss, es tritt eine deutliche tetanische Contraction des ganzen Hornes ein, wobei die contrahirte Längsmuskulatur unter dem peritonealen Ueberzug als sehr deutliche Längsfältelung hervortritt. Im Bereich der Injectionszone wird nunmehr incidirt, ohne dass die geringste Blutung sichtbar wird. In gewöhnlicher Weise wird, um für andere Zwecke das Horn nutzbar zu machen, dieses Gebärmutterhorn exstirpirt; das linke Horn bleibt unberührt. Schluss der Bauchhöhle 1,30 Uhr p. m. Um 2,45 Uhr p. m. bereits erfolgte die Spontangeburt eines fast völlig ausgetragenen weiblichen Jungen; bis 9,45 Uhr war die Geburt beendet; im Ganzen sind 5 Föten aus dem linken Horn geboren worden, die das Mutterthier mitsammt den Placenten auffrass. Das Thier genas vollkommen unter ungestörter Wundheilung.

Aus diesen Thierversuchen können wir schliessen: es ist durch Suprarenininjectionen in die Substanz des graviden Uterushornes bzw. die Scheidenmuskulatur bei bestehender Gravidität der Uterushörner ermöglicht, völlig blutleer zu operiren, insbesondere ohne den geringsten Blutverlust die Sectio caesarea am Thiere auszuführen.

Unsere Thierversuche stimmen also insofern mit den Versuchsresultaten von Kurdinowski und Kehrer überein, als die minimalsten Suprarenindosen genügen, um eine intensive Contraction

der Gebärmuttermuskulatur und energische Vasoconstriction hervorzurufen. Darnach besteht der Satz dieser Autoren zu Recht, dass das Nebennierenextrakt ein ausgezeichnetes Gebärmuttermittel darstellt.

Bevor wir die Erfahrungen unserer Thierexperimente auf den Menschen übertrugen, haben wir eine Reihe von Vorversuchen am menschlichen nichtgraviden Uterus vorgenommen.

B. Experimentelle Prüfung des Suprarenins am nichtgraviden Uterus des Menschen.

Fall 1—12.

1. F., Christine, 46 J., XI p. Diagnose: Klimacter. Blutungen. Metritis chronica. Aus dem Befund: Uterus fast faustgross, uneben, eher etwas kugelig. Der grosse kugelige Uterus, die Art der Blutungen, das zunehmende Herzklopfen sprachen eher für ein Myom. Mit Rücksicht auf das Alter und die häuslichen Verhältnisse vaginale Totalexstirpation.

15. 1. 07. Vaginale Totalexstirpation mit Zurücklassung der Adnexe in Scopolam.-Morph.-Stovainanalgesie 0,05. Dauer 60 Minuten. Nach Eröffnung der Periotonealplica, Herabholen des Uterus mit Hakenzange und Hervorluxiren über die Kante, der Uterus sehr weich und brüchig. Es werden 2 ccm Suprarenin (1 : 10 000) in die vordere Wand (ca. Mitte) injicirt. Zunächst deutliche Contractionen und Weissfärbung an der Injectionsstelle, dann allgem. Contraction, die von den Hörnern auszugehen schien, da der Uterus von der Tubenecke her anämisch ward. Abklemmung der Uterusverbindung, Exstirpation, Umstechung und Einzelligaturen. Parenchymatöse Blutung, Jodoformgazestreifen. 15. 1. Abends, P. blutet beträchtlich. (8 Vorlagen vollständig durchtränkt) 60 ccm Gelatine subcutan. Das Blut hellroth, arteriell. 16. 1. Blutung dauert noch etwas an, ist aber schwächer. 17. 1. Blutung zu Ende. Mikr.: Endom. interstit. Circulat.-Störungen im Myometrium. Senium praecox.

2. K., Elise, 45 J., V p. Diagnose: Uterus myomatosus. Aus dem Befund: Uterus retroflectirt, über kindskopfgross, weich, von der Consistenz eines cystischen Tumors mit härteren Partien. 18. 1. typische supravag. Amputation, Retroperiton. Stielbehandlung, Scopolam.-Mo.-Stov. Dauer 35 Min. Uterus etwas asymmetrisch und auffallend weich. Die Venen im Lig. lat. geschwellt und stark gefüllt. Sofort nach der Exstirpat. Auffangen des Präparates in physiol. Kochsalzlösung: Die gleichen Erscheinungen wie bei 1. Mikrosk. Diagn.: Fibromyoma uteri mit spärlichen Lymphangiectasien und beginnender hyaliner Entartung.

3. Th., Marie, 33 J., III p. Diagnose: Ruptura perin. Inversion der vorderen Vag.-Wand, Retrofl. uteri mobilis. Aus dem Befund: Uteruskörper stumpfwinkelig retroflectirt, reponibel. Nach der Reposition entsprechend gross, Sondenlänge 8 cm. 21. 1. Vagin. Fixation. Kolporraph. ant., Kolpo-Perineoplastik. Sco.-Mo.-Stov. 0,05 sehr gut. Der Uterus nach Vorwälzen gross, gestaut, weich. Ein durch den Kletterhaken entstandener Defect mit 2 Serosanähten gedeckt. An der Injections-

stelle Weissfärbung: Contraction wenig an den Hörnern ausgeprägt, obgleich am Fundus noch injicirt war.

4. Sch., Rosine, 32 J., III p. Diagnose: Ruptur. perin. Cysto-Rectocele. Descens. ut. retrofl. Hypertrophia portionis. Aus dem Befund: Uterus retroflectirt, aufrichtbar; Corpus nicht bes. vergrössert, kugelig. 25. 1. Amputatio portionis. Vagin. Fixation. Kolporrhaphia ant. Kolpoperineoplastik. Fixation des weichen, einer Mp. entsprechenden Uterus an den Lig. rotunda. Injection je $^1/_2$ Spritze an der vorderen Corpuswand, halbe Fundusmitte, halbe Mitte der Rückseite. Sofort völlige Weissfärbung, Härte, Aufrichtung des ganzen gesteiften Organes.

5. G., Katharina, 53 J., IX p. Differential-Diagnose: Ca. corporis, Myom, Metritis. Aus dem Befund: An der Portio unregelmässige harte Massen, Uterus retroflectirt, entspricht in seiner Grösse dem 3. bis 4. Graviditätsmonat, zeigt härtere und weichere Partien. 31. 1. Vag. Totalexstirpation, nach Hervorwälzen des Uterus Injection von 1 ccm in die vordere Corpuswand, $^1/_2$ in den Fundus, $^1/_2$ in die hintere Wand. 15 Sec. nach der 1. Injection wird der Uterus steinhart und weiss („sehr schöne Contraction von den Tuben aus"). Puls, 50 Sec. nach der Injection von 120 auf 84, gespannt und hart. Mikr.: Metro-Endometritis, 0 Malignität.

6. F., Katharina, 48 J., 0 p. Diagnose: Uterus myomatosus. Aus dem Befund: Vordere und hintere Vaginalwand durch Tumormassen, dem Uterus angehörend, herabgedrängt. Höchste Kuppe 3 Querfinger über der Schoossfuge. Die unregelmässigen Ausbuchtungen sind Myomknoten. 1. 3. Abdom. Totalexstirpation, Dauer 40 Min. Mikr.: Hochgradig ödematös-hyalin degenerirtes Kapselmyom; Metritis. Angiodystroph. Ovar. sin. Corp. lut.-Cyste. Nach der Totalexstirpation sofort eine ganze Spritze; nach 3—4 Sec. wird der Uterus steinhart gegen die Ligamentansätze hin. Noch nach 15 Min. nach der erfolgten Erschlaffung lässt sich wieder deutlich Suprareninwirkung hervorrufen.

7. J., Eva, 56 J., VI p. Diagnose: Inversio vaginae; Retroflexio uteri, Elongat. colli part. med. Aus dem Befund: Uterus retroflectirt, mobil (Sondenlänge 9 cm). 2. 2. Portioamputation, vag. Fixation, Plastik. Nach Hervorholen des Uterus, der senil und schlaff ist, 2 Spritzen Suprarenin. Sehr gute Contraction (Härte, Blässe). Mikr.: Metro-Endometritis cervicalis.

8. Z., Amalie, 27 J., VI p. Diagnose: L. Follikelcyste, Retroflexio mobilis, Ruptura perinaei. 22. 2. Abrasio; Ovariotomia sin. vagin. Fixation, Plastik. Sehr gute Contraction und Blassfärbung. 2 Spritzen vertheilt auf vordere Corpusfläche und Fundusmitte.

9. G., Therese, 40 J. Diagnose: Climacter. Blutungen, Metr. chronica. Aus dem Befund: Uterus gross, plump, metritisch hart, reclinirt. 23. 2. vag. Totalexstirpation mit Zurücklassung der Adnexe. Dauer 40 Min. Luxation über die Kante des an Kletterhaken herabgezogenen Uterus. Sehr gute Contraction auf Suprarenininjection in Portio und vordere Corpuswand.

10. Sch., Rosa, 33 J., II p. Diagnose: Prolaps. vagin. Descensus et retroflexio uteri. Aus dem Befund: Uterus klein, retroflectirt, leicht aufrichtbar. 25. 2. vagin. Fixation und Plastik. Eine Spritze in Portio und 2 Corpus (vordere Wand, Fundus, hintere Corpuswand). Contraction nicht recht ausgesprochen; dagegen wird das ganze Organ anämisch; an der vorderen Wand bleibt die Blässe am längsten.

11. Sch., Marie, 47 J., II p. Diagnose: Polypöses Uterusmyom, in die Vagina geboren. Aus dem Befund: Apfelsinengrosser polypöser Tumor mit glatter rother Oberfläche, auf Berührung leicht blutend; die Insertionsstelle des Stieles wenig oberhalb des äusseren Muttermundes an der hinteren Cervixwand. Uterus reclinirt, auffallend klein. In der Höhe des Os. int. ein ca. kirschgrosses rundliches Gebilde, 2. polypöses Myom. 4. 3. Abtragung des Polypen mit dem Thermocauter. Sofort nach der Exstirpation 2 Spritzen (0,5 : 9) l. u. und o. Mitte. Keine Verkleinerung, also Contraction, wohl aber deutliches Erblassen des Tumors. Mikr.: Fibromyomata, Circulationsstörungen.

12. G., Lenchen, 29 J. Diagnose: Cyste des l. Ovariums nach früherer Salpingooophorectomia dextr. und Salpingectomia sin. Ventr. Fixation (24. 8. 05). Aus dem Befund: Nach der Autopsie in viva bei der früheren Operation war der Uterus etwas grösser als n. p. entsprechend, völlig mobil, von gehöriger Consistenz. Zur Zeit Uterus etwas vergrössert, anteflectirt, am Fundus fixirt. Corpus kugelig. 5. 3. Abdomin. Totalexstirpation mit Abtragung des l. cystischen Ovariums. Befund bei der Operation: Rechts fehlen die Adnexe, das Lig. teres lang ausgezogen, nicht mehr mit der Bauchwand in Verbindung; links hängt das Gebärmutterhorn noch gut an der vorderen Bauchwand. Durch das abgeknickte und vorne fix. Lig. teres mit der Uteruskante zusammenhängend, straff fixirt das billardkugelgrosse, cystisch veränderte linke Ovarium. Sofort nach der Exstirpation wird der Uterus in körperwarme physiol. Kochsalzlösung gebracht. Es lässt sich durch 1 Spritze, vertheilt in Portio (vord. Lippe), vord. Corpuswand und Fundus des Uterus in starke Contraction (Verkleinerung des ganzen Organes und Blässe) versetzen, die durch 10 Min. anhält; nach erfolgter Erschlaffung das gleiche Phänomen durch 2 Spritzen, wenn auch weniger intensiv während 5 Min. hervorzurufen; schliesslich stirbt der Uterus ab. Mikrosk.: Endom. interstit. Metr. corporis et cervicis. Oophoritis haemorrhagica (Corpus lut. Hämatom), partim purulenta.

Es wurden also Uteri verwandt, wie sie sich uns bei gynäkologischen Operationen darboten, sei es, dass der Uterus zum Zwecke der Fixation an den runden Mutterbändern aus der Bauchhöhle temporär vorgelagert war, oder dass er auf abdominalem oder vaginalem Wege zur Exstirpation kam: besonders in letzteren Fällen war das Suprarenin geprüft, solange der Uterus seine natürliche Continuität noch nicht eingebüsst hatte. Bei den abdominell exstirpirten Uteris ward die Untersuchung, gleichsam am überlebenden Organ im physiologischen Kochsalzbade vorgenommen, wobei das Mittel stets durch Injection mit der Pravazspritze verabfolgt wurde. Auf diese Weise kamen die Uteri in den verschiedensten Stadien des anatomischen Verhaltens zur Prüfung. Die Mehrzahl betraf Uteri von Mehrgebärenden, die lediglich die Residuen der überstandenen Geburten an sich trugen und eine Lageanomalie zeigten. (Fall 3, 4, 7, 8, 10). Nach Alter der Patientinnen und Zahl der überstandenen Geburten liegt die Schwan-

kungsbreite zwischen einer 27 jährigen IV Para und einer 57 jährigen VI para. Diese Fälle zeigen insgesamt eine mehr weniger ausgesprochene Suprareninreaction bei einer Minimaldosis von 0,0001, einer Maximalgabe von 0,0003. Besonders intensiv war der durch das Suprarenin gesetzte Reiz im Falle 4; auf 0,00015, vertheilt auf vordere Corpuswand, Fundusmitte und Rückseite, contrahirte sich der vorher weiche, offenbar gestaute Uterus unter völliger Weissfärbung so stark, dass sich das Organ förmlich steifte und aufrichtete, wobei der Anteflexionswinkel fast völlig ausgeglichen war und eine Elevationsposition zustande kam. Diese Reaction brachte mich auf den Gedanken, den Contractionszustand mittels Fixation des Uterus an einer Serrefine graphisch darzustellen; dabei ergaben sich aber technische Schwierigkeiten, sollte die Asepsis bei der Operation nicht leiden. Bei der Ungangbarkeit dieses Untersuchungsweges lag es nahe, ein anderes Verfahren zu Hülfe zu nehmen. Da durch die Contraction des Hohlmuskels des Uterus wie seiner Gefässe eine zweifellose Volumschwankung resultirt, hoffte ich durch geeignete Versuchsanordnung dieselben registriren zu können und so eine graphische Darstellung, die allein, eventuell unter Zuhilfenahme wirklicher Druckschreibung, exacte Beobachtung garantirte, zu erzielen. Zwei Möglichkeiten waren gegeben: entweder die intrauterine Ballonschreibung (nach dem Vorgange von Heinricius), der einen mit Flüssigkeit gefüllten, an einem Katheter befestigten Gummicondom in den nichtschwangern, menschlichen Uterus zum Zwecke der Registrirung ihrer rhythmischen Zusammenziehungen einführte, oder die „extrauterine“ Volumschreibung in der Weise, dass man den Uterus in einen entsprechend geformten, doppelwandigen Ballon stülpte. Ueber ein Vierteljahr habe ich in dieser Richtung experimentirt, ohne je ein positives Resultat erzielen zu können; die verschiedensten Modificationen, (Bau aller möglichen Ballonsorten) führten nicht zum Ziel. Wollte man die intrauterine Methode zur graphischen Registrirung benutzen, so entstand nach dem Herauslagern des Uterus einerseits eine Abknickung des Leitungsrohres oder aber bei genügender Starrwandigkeit des letzteren, wurde der Ballon sofort durch Verkleinerung des Cavuminhaltes nach dem Vorluxiren ausgetrieben; es lag mir aber daran, die Schreibung unter gleichzeitiger Controlle durch das Auge bei uteromusculärer Injection des Suprarenins zu erreichen. Warum ich nicht die Modification wählen konnte — Uterus in situ und Portioinjection —, werde ich später besprechen,

wenn ich von der Brauchbarkeit dieser Applicationsmethode sprechen werde. Die extrauterine Ballonschreibung versagte aus anatomischen Gründen; es war technisch nicht möglich, das Hinderniss der Bandverbindung des Uterus zu umgehen, wenn anders man den Uterus in möglichst natürlicher Lage an der Lebenden untersuchen wollte. Die plethysmographische Methode etwa mittels des Roy-Sherrington'schen Onkographen entfiel ebenfalls an der Lebenden; benützt man aber das überlebende Organ, dann leistet die Kehrer-Magnus'sche Anordnung Besseres, es sei denn, man lege auf Volumschreibung einen besonderen Werth. So war ich nach all den Ueberlegungen und Versuchen, wobei, was hervorgehoben sei, die Patienten nie den geringsten Schaden nahmen, auf die Beobachtungen durch den tastenden Finger und das Auge angewiesen. — Eine gleichstarke Wirkung am nichtgraviden Uterus, wie in dem zuletzt erwähnten Fall, habe ich übrigens bei den späteren Versuchen nicht wieder erleben können. Das Ergebnis dieses Versuches scheint mir aber noch nach einer andern Richtung hervorhebenswerth. Kehrer hat bei seinen Experimenten, die eine genaue Analyse der Bewegungen und Bewegungsänderungen des Uterus, seiner einzelnen Abschnitte und Anhänge zuliessen, die interessante Beobachtung gemacht, dass Ligamentum latum und rotundum auf Suprarenin gleichsinnig reagiren, dass so besonders bei der Katze, (im nichtträchtigen Zustand und in den ersten Tagen der Schwangerschaft) Suprarenin Hemmung der Bewegungen dieser Theile und des Uterushornes, d. h. stärkste Erschlaffung, zur Folge hatte. Andererseits versetzte das Nebennierenextract bei den hierauf positiv antwortenden Thieren, wie das Kaninchen, diese Gebilde in den Zustand der Tonussteigerung mit dem Resultate maximalster Verkürzung. In gleicher Weise war die Erscheinung, dass die Suprareninzusammenziehung mit gleicher Stärke den Bänderapparat und die Adnexa uteri ergreift, bereits von Kurdinowski erwähnt worden. Die Beobachtung des Falles 4 scheint mir eine Bestätigung dieser Befunde für den menschlichen Uterus. Die Aufrichtung des Organs kann wohl nicht allein aus dem maximalen Contractionszustand der Uterusmuculatur und Vasoconstriction erklärt werden; wir müssen wohl annehmen, dass sich insbesondere die Ligamenta rotunda, sodann die Lig. lata und Retractores uteri bezw. ihre musculösen Bestandtheile auf den Suprareninreiz, der hier eine besonders schöne Kraft äusserte, maximal contrahirten. Nur so, glaube ich, kann die Lageänderung im Experiment ver-

stirpi
um
lich
dur
zul
lin
P,
U
e
r

standen werden. Dass der uterine Ansatz der Lig... die sogen. Hörner der Gebärmutter, bei fast allen Sp... versuchen des menschlichen Uterus im Effecte hervorra... dann, wenn der übrige Muskel des Hohlorganes weniger reagirte, möchte ich hier eigens betonen. Für die Erklär... Art der Reizwirkung an dem übrigen muskulösen Bestand... Bandverbindungen scheint mir der Schlüssel im anatomis... halten dieser Theile gegeben. Man müsste eigentlich erw... dass, falls die Lig. rotunda in stärkeren Contractionszustand... setzt werden, eine Verstärkung der Anteversio-flexio resultirt. ... Folge aber konnte bei dem aus seiner Situation durch das ... lagern gebrachten Uterus nicht statthaben; zum anderen ... durch die zum Zwecke der Fixation hervorgerufene Luxation ... Uterus eine gesteigerte Flexion zwischen Corpus und Cervix ... stande zu kommen. Wenn wir unter diesen Bedingungen eine ... wisse Elevation sahen, so haben wir, wenn anders die Lig. rotun... vom Suprareninreiz getroffen, sich contrahirten, die Bewegung a... zufassen im Sinne einer physiologischen Correction. Für uns kan... es weiter keinem Zweifel unterliegen, dass aber auch, nach de... Intensität der Positionsänderung, die Muskelzüge des übrigen er... wähnten Bandapparates, die ja in erster Linie die Aufgabe haben. Lagestörungen zu corrigiren und die Gleichgewichtsverhältnisse nor... mal zu erhalten (Küstner), an der besonders starken Contraction Theil hatten.

In andern Fällen hinwiederum trat weniger der Contractions-zustand der Muskulatur als die Vasoconstriction, kenntlich an der theils circumscripten, theils diffusen Blässe des Organs, in die Er-scheinung. Wir haben keinen Anhaltspunkt für eine Erklärung dieses Phänomens auffinden können; jedenfalls scheint eine patho-logische Veränderung des Muskelgewebes in keinem Zusammen-hange damit zu stehen; denn wir haben diese Art der Supra-reninreaction in der Mehrzahl der Fälle beim Uterus jugendlicher Individuen, der nicht erkennbar erkrankt war, gesehen; nur in einem einzigen Falle (11), wo ein polypöses Uterusmyom injicirt ward, war die Gefässcontraction deutlicher. Gerade in diesem Falle wurden mikroskopisch sogar Anzeichen für Circulations-störungen gefunden. Auf der anderen Seite wiesen anatomisch nachweisbar stark veränderte Uteri volle Suprareninwirkung auf; ich verweise auf den Fall 1: Circulationsstörungen im Myometrium, „Senium praecox“; Fall 2: Fibromyoma uteri mit Lymphangiek-

tasien und beginnender hyaliner Entartung; Fall 6: hochgradig ödematös-hyalin degenerirtes Kapselmyom, Metritis. Vorläufig muss man eben an der experimentellen Thatsache festhalten, dass nicht alle Präparate auf die gleiche Dosis gleich stark reagiren.

Ich habe früher Kurdinowski's Ansicht, es sei die Adrenalingefässwirkung eine beständigere als die Muskelwirkung, bereits erwähnt; schon Kehrer fasst diese als Behauptung auf und bezweifelt auf Grund der experimentellen Untersuchung am überlebenden Uterus und zweier Experimente am lebenden Thier deren Richtigkeit. Ja, Kurdinowski geht so weit, dass er die Adrenalinwirkung auf den Uterus als nicht specifisch ansieht, sondern sie abhängig erachtet von der stark gefässverengernden Eigenschaft des Mittels in dem Sinne, dass die Gefässe des Uterus nur an der Verengerung des ganzen Gefässsystems theilnehmen. Es liesse sich ohne Mühe in der gleichen Arbeit und andern dieses Autors aus Widersprüchen die Unhaltbarkeit dieser seiner Hypothese erweisen. Nach meinen Beobachtungen möchte ich Kehrer durchaus beipflichten; es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass die Suprareninwirkung auf die Uterusmuskulatur keine indirecte, auf dem Umweg der Gefässverengerung verlaufende ist. Es ist nicht denkbar, dass die durch das Adrenalin hervorgerufene Adrenalin-Contraction des Uterus mit consecutiver „bedeutender Verminderung seines Umfanges" nur Gefässwirkung ist; mit dieser Annahme stehen nicht völlig in Einklang die Ergebnisse der R. Freund-schen (11) Studien. Aber abgesehen von dem anatomischen Verhalten, das am ehesten noch Kurdinowski's Erklärungsmodus zuliess, sprechen die Erfahrungen am exstirpirten menschlichen, mässigen Grades metritisch veränderten Uterus dagegen. Ich erinnere besonders an meinen Befund aus dem Fall 12: noch nach einer Viertelstunde nach der Exstirpation lässt sich nach Abklingen der erstlich erzeugten Suprareninwirkung eine zweite vollkommen erzielen, wiewohl die für ein Ueberlebendhalten nöthigen Cautelen nicht strenge und nur insofern befolgt wurden, als das Organ sich in körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung befand. Auch ist nicht einzusehen, wie bei Kehrer's Methodik (Suprareninzusatz zur Ringerflüssigkeit) und der meinigen (Injection der Flüssigkeit unmittelbar in die Muskelsubstanz) in erster Linie eine Gefässwirkung eintreten sollte. Anders aber steht es mit der von Kurdinowski befolgten Methode: er benutzte den Durchströmungsversuch (Locke'sche Flüssigkeit, der Adrenalin zugesetzt

war). Es ist also nicht undenkbar, dass sich die Differenz der Auffassung aus der eigens gearteten Versuchsanordnung ergiebt. Die Entscheidung darüber, welche Wirkung am Uterus die vorherrschende sei, die Muskel- oder die Gefässwirkung, ist von principieller Bedeutung, weshalb wir bei deren Erörterung länger verweilen mussten: denn die praktische Verwendbarkeit bezw. deren Grad hängt aufs Innigste mit diesem Factor zusammen. Wir werden denn auch diese Angelegenheit noch einmal zu berühren haben, wenn wir die Frage, wo zum letzten Ende das Suprarenin für seine Wirkungen den Angriffspunkt findet, erörtern werden. Vorerst aber seien hier noch die übrigen hierher gehörenden, vielseitigen biologischen Eigenthümlichkeiten des Nebennierenextractes erwähnt. Freilich darf nicht vergessen werden, dass die vornehmste und zuerst beobachtete Eigenschaft des Suprarenins die Blutdrucksteigerung ist, hauptsächlich beruhend auf einer Vasoconstriction; indessen schwankt der Grad der Contraction nach verschiedenen Gefässprovinzen (Gerhardt); ja, Gerhardt constatirte bei Muskelwunden und beim Betrachten blossgelegter Muskelgefässe mittelst Lupe weder an den kleinen Arterien, noch an den kleinen Venen eine Veränderung der Lichtung. Die zweite Theilerscheinung der universellen Wirksamkeit des Nebennierenextractes ist die exquisite Herzwirkung (Gottlieb). Als weitere Extractwirkungen sind sodann anzuführen: die Contraction der vom Sympathicus versorgten Muskeln des Auges und der Orbita, des Dilatator pupillae, der glatten Lidmuskeln (!), die Contraction der Arrectores pilorum, der Samenbläschen, des Vas deferens (Langley) u. s. w. Für die vorliegende Frage scheinen mir auch die Untersuchungen von Filehne-Biberfeld (32) bedeutsam zu sein. Brachten diese Autoren zerzupfte Muskelfasern vom Froschgastrocnemius, mit 0,6 proc. Kochsalzlösung befeuchtet, unter das Mikroskop und liessen sie einige Tropfen einer 1 prom. Suprareninlösung seitwärts einlaufen, so war zu beobachten: die Fasern geriethen sofort in lebhafte Bewegung, der Inhalt des Muskelschlauches zog sich zusammen, die Querstreifung wurde sehr deutlich und bald, bei durchscheinendem Lichte, dunkel. Nach kurzer Zeit war die Muskelfaser todtenstarr. Nach diesen Gesichtspunkten ist bei der Wirkung auf den Uterus quasi eine elective Gefässwirkung wenig einleuchtend. Und dann noch ein Argument eigener Beobachtung

abgeleitet: der Uterus eines frühgeborenen Kindes[1]) antwortet auf Suprarenininjection ebenso lebhaft, wie eine senil involvirte Gebärmutter — denn in diesen beiden extremen Fällen liegen, bei aller primären gleichmässigen Anordnung des voll ausgebildeten uterinen Gefässnetzes (R. Freund) doch wohl Verschiedenartigkeiten in der Gefässentwicklung vor.

Wir haben daher, auch nach unseren Beobachtungen, zusammenzufassen:

Das Suprarenin ist schon in Minimaldosen ein starkes Reizmittel für die menschliche Gebärmutter in allen Stadien ihrer Entwicklung und ihres anatomischen Verhaltens; sie antwortet auf diesen Reiz, wenn man das Nebennierenextract uteromusculär einverleibt, mit ausgesprochener, über Minuten anhaltender Contraction und Verengerung ihrer Gefässe. Die Einwirkung des Suprarenins auf die menschliche Gebärmuster ist daher eine combinirte: eine rein muskuläre und vasoconstrictorische. Es kann die Wirksamkeit in einem oder andern Sinne prävaliren; von welchen Factoren diese Erscheinung beherrscht wird, ist nicht zu erweisen gewesen. Im Falle minimaler Muskelreaction tritt indessen das Gefässphänomen immer noch deutlicher hervor. Deswegen braucht die Gefässwirkung nicht die beständigere zu sein; keinesfalls scheint erwiesen, dass die Muskelcontraction auf indirectem Wege durch jene veranlasst bzw. deren Ausdruck sei.

C. Experimentelle Prüfung des Suprarenins am kreissenden Uterus des Menschen.

Nach diesen meinen Resultaten der thierexperimentellen Prüfung und Untersuchungen am nichtgraviden, zum grossen Theil unversehrten menschlichen Uterus, durfte eine Uebertragung des Suprareninreizes auf den graviden menschlichen Uterus gangbar

1) Kind Fr., weibl. Frucht, Gew. 1060 g, Länge $36\frac{1}{4}$ cm. 29. 3. 3 Uhr 30 Min. a. m. Wendung und Extraction wegen Placenta praevia. Das Kind athmet sofort p. p., schreit mit leiser Stimme; wird in Watte verpackt und in Wärme versorgt. 6 Uhr p. m. Exitus letalis; sofort darnach Laparotomie im warmen Kochsalzbade und Hervorholen des Uterus; es wird nun eine Spritze Suprarenin injicirt (1:10000), kein Effect, ebensowenig auf eine zweite, wobei bemerkt werden muss, dass ein grosser Theil der Lösung nicht in die Substanz gelangte. Erst bei der nächsten halben Spritze, die vorsichtiger und langsamer injicirt ward, 20 Min. p. exit. Aufrichtung des Uterus, Contraction, völlige Blässe. Nachdem die Wirkung abgeklungen ist, lässt sich keine neue mehr hervorrufen.

erscheinen. Ich habe daher das Suprarenin bei der Ausführung eines abdominalen Kaiserschnitts in Anwendung gezogen.

Folgender Auszug aus der Krankengeschichte:

Sch., Marie, 42 J., VI p. Diagnose: I. Schieflage, Osteomalac. Becken, c. v. ca. $5^1/_4$ cm. Anamnese: Keine für Osteomalac. dispon. äuss. Momente. Bis vor 4 Jahren völlig gesund; P. erkrankte mit Schmerzen in den Gelenken, wurde kleiner (zu jener Zeit keine Gravidität!). Allmählich nahmen die Beschwerden zu. Spätjahr 05 starke Gliederschmerzen; 9 W. Behandlung i. d. med. Klinik (Phosphorleberthran) mit wesentlicher Besserung; Geh- u. Arbeitsfähigkeit. 5 spontan. Geb., letzte 21.9.02. Keine Wochenbettstörungen. 4 Kinder leben. Letzte Menses: Juli 06. I. Kindsbeweg.: 27. 10. 06. Während der Gravidität sehr starke Schmerzen in den Gliedern. P. musste viel sitzen, konnte aber bis in die allerjüngste Zeit arbeiten. Die Körpergrösse verringerte sich um 15 cm! 26. 3. gebärend aufgenommen. Becken: D. sp. 27, D. cr. 29, D. tr. 28, Conj. ext. $17^1/_4$, D. tub. isch. $10^1/_2$, Conj. v. ca. $5^1/_4$. Typ. Osteomalacische Beckenconfiguration. 2 Uhr a. m. bei der Untersuchung in der Klinik durch den Kreisssaalarzt Blase springend. Aeusserst stürmische Wehen. Keine typischen Dehnungserscheinungen, doch springt das linke runde Mutterband als dicker Strang vor. Mit Rücksicht auf die zweimalige Exploration der als höchst unsauber bekannten Hebamme nicht nur Sectio caesarea conserv. m. Castration, sondern Totalexstirpation incl. Adnexe bezw. supravagin. Amputation. Operation: 26. 3. $^1/_2$ 5 Uhr a. m. Nach 15 cm langem Längsschnitt durch die äusserst dünnen Bauchdecken (Haut-Fascien-Peritoneumschicht). Vorwälzen des Uterus. Etwas unterhalb der Incisionsstelle (zufällig!) Suprarenin: 1 : 10 000. 1 Pravazspritze vertheilt in 3 Einstichen quer über die vordere Uteruswand herüber. Sofort richtet sich der Uterus auf, wird hart. Abblassen. Der Peritonealüberzug entsprechend der Injectionszone gerunzelt. Querschnitt etwas unterhalb des Fundus; dabei wird der Sitz der Placenta getroffen; nur hierbei Blutung; sonst auffallend geringer Blutverlust, obgleich die zuführenden Gefässe nicht abgeklemmt wurden: Entfernung der Placenta mitsamt dem Foetus in den Eihäuten. Kein Fruchtwasser-Abfluss. Provis. Naht (Seide fortlaufend) der Uterusincisionsstelle. Blutung aus der Schnittstelle, Wandung derb, völlig anämisches Aussehen. Exstirpation des Uterus in typischer Weise. Der Uterus wird wenig oberhalb des Muttermundes abgesetzt (statt der Scheide war der stark ausgezogene verdünnte Cervixabschnitt getroffen worden). Der supravag. Amputationsring versorgt, peritoneale Ueberdeckung. Puls p. operat. 108, glatter Verlauf. Pat. am 16. Tage geheilt entlassen.

Das Ergebniss der Suprarenininjection in den kreissenden Uterus am Ende der Gravidität war frappant. Auf die erste Injection von wenigen Theilstrichen einer Lösung 1 : 10000 tritt sofort eine stürmische Contraction des ganzen Uterus ein; derselbe wird sehr hart und blasst ab. Entsprechend der für den Fundalschnitt geplanten Injectionslinie tritt eine Fältelung des Peritonealüberzuges ein, offenbar von der Contraction der Muskellamellen herrührend. Aus Versehen war die Injectionslinie etwas tiefer (ca. 2 Querfinger)

angelegt, als die thatsächlich für den Schnitt benutzte. Trotzdem konnte die Eröffnung des Uterus unter fast völliger Blutleere — ohne Gefässabklemmung — durchgeführt werden. Blutung kam nur dadurch zu Stande, dass der Placentarsitz vom Schnitt getroffen wurde. Nach Entfernung von Placenta mitsammt den Eihäuten und Fötus, entleerte sich aus der Schnittwunde kein Blut. Der Uterus blieb hart, sah anämisch aus und die provisorische Wundvereinigung konnte ohne den geringsten Blutverlust durchgeführt werden. Während des Nähens war deutlich der Widerstand für das Einstechen der Nadel zu empfinden. Die supravaginale Amputation war alsdann rasch unter minimaler Blutung aus dem distalen Cervixstumpf erledigt; sicher hätte eine erneute Injection von Suprarenin in den Cervixabschnitt völlige Blutleere erzielt; das war aber unterlassen worden, weil ursprünglich die Totalexstirpation geplant war und erst sub operatione die Absetzung im Cervixabschnitt ersichtlich ward. Jedenfalls bedeutete die Durchführung der Blutstillung in der gewohnten chirurgischen Weise durch exacte Umstechung und Uebersäumung für den Operateur eine Beruhigung, weil so jede Nachblutung, die unter diesen Umständen gar leicht auf die Suprarenininjection hätte bezogen werden müssen, sicher auszuschliessen war. Ich stehe aber nicht an, zu bemerken, dass ich künftig gegebenenfalls auch hierbei mich der Suprareninanämisirung bedienen möchte, weil ich auf diese Weise die ganze Operation — vorausgesetzt, dass der Placentarsitz vermieden worden ist — unter völliger Blutleere durchzuführen in der Lage bin. Wäre im vorliegenden Falle der Placentarsitz vermieden worden und dies wäre — post hoc — mit einer Längsincision geschehen, da die Placenta im Fundus, etwas auf die vordere Wand übergreifend, sass, so hätte im Sinne von Fritsch bei der Porro-Operation auf die Entwickelung der Nachgeburt verzichtet werden können. Jedenfalls will ich auch nicht unterlassen zu erwähnen, dass der quere Fundalschnitt nicht deshalb angelegt ward, um, wie angenommen wird, einer Atonie vorzubeugen, sondern lediglich aus operationstechnischen Gründen mit Rücksicht auf die geplante Exstirpation des Uterus und, um durch einen kleinen Fundalschnitt und sofortige provisorische Naht den Austritt möglicher Weise infectiösen Inhaltes in's Operationsgebiet während der Abtragung des Uterus zu vermeiden. Soviel aber lehrt schon der eine Fall, dass wir im Suprarenin ein Mittel zu erblicken haben, das blutleeres Operiren an der schwangern und insbesondere an

der kreissenden Gebärmutter gestattet. Bis jetzt bin ich nicht mehr in die Lage gekommen, weitere Erfahrungen bei der Sectio caesarea in dieser Hinsicht zu sammeln. Trotzdem scheint mir nach den experimentellen Grundlagen für die Suprareninwirkung und nach der Beobachtung in unserem Falle der Versuch erlaubt zu sein, allgemeinere Gesichtspunkte zu gewinnen. Es ist hier nicht der Ort, die Indication für diese unsere Porro-Operation zu erörtern, zumal diese doch bei Osteomalacie noch vielfach umstritten ist. Wohl aber scheint mir Gelegenheit gegeben, auf eine Indication für den „Porro" hier einzugehen: die im Gefolge des Kaiserschnittes auftretende atonische Blutung.

Die Blutung bei der Sectio caesarea galt, seitdem man die Operation kennt, als die gefürchtetste Complication, sei es die primäre oder secundäre ex atonia. Die Geschichte des Kaiserschnittes lehrt, dass die Technik vorwiegend durch diese Gefahr ihre Wandlungen erfuhr, ja, dass gerade sie hinwiederum in ihrem Einfluss auf die Operationstechnik die bedeutsamen Epochen, die durch die Namen Porro und Sänger, F. A. Kehrer gekennzeichnet werden, hervorrief. Die Mittel, die man zur Vermeidung oder zur Beherrschung der primären Blutung empfahl, haben keine Constanz ihrer Wirkung ergeben; das lehrt ihre Zahl. Wir besprechen diese in aller Kürze für den conservativen Kaiserschnitt, in der Voraussetzung, dass nicht vor Beginn der Geburt operirt wird.

Die sicherste Blutsparung schien gewährleistet durch die Einführung der präventiven Umschnürung des Uterus mittels Gummischlauches nach P. Müller. Dieses Verfahren ist zum grössten Theil verlassen, seitdem man weiss, dass nach der Schlauchanwendung sehr gerne secundäre Atonie in Folge der länger dauernden Anämisirung auftrat. R. v. Braun-Fernwald (16) betonte diesen Umstand nachdrücklich, wenigstens bezog er die relativ häufigen Fälle von Atonie Leopold's auf die Anwendung der provisorischen Ligatur. Und auch nach deren Abschaffung brauchte die Braunsche Klinik keine Entfernung der Gebärmutter wegen Atonie vorzunehmen. Der Vortheil der primären Blutsparung durch die Ligatur während der Operation wird also nach deren Entfernen aufgehoben durch eine mögliche Erschlaffung und neue Blutungen, wodurch nicht nur Complicationen in Folge der verlängerten Operationsdauer und Beeinträchtigung der Asepsis entstehen, sondern ein nicht vorauszuberechnender Anämiegrad veranlasst wird, der seinerseits — bei verlängerter Operationszeit — die Chancen für

das Ueberstehen des Eingriffs stark herabsetzt; denn wir wissen zur Genüge, dass die geringste Infection des Peritoneums von ausgebluteten Frauen schlecht ertragen wird. In gleicher Weise ist die von Saenger (15) vorgeschlagene Compression durch eine breite Mullkravatte, die mittelst der Hand, zu bewerthen; auch diese Methoden sind von den meisten Operateuren wieder verlassen worden. Von den mechanischen Mitteln haben sich das Kneten und Drücken, die Massage, des völlig entleerten Uterus (E. Martin, L. Winckel, Saenger), die systematische Tamponade, besonders die abdominal ausgeführte (v. Ott, Saenger, Everke) dauernd zu halten vermocht. Als das beste Prophylaktikum gegen Blutungen bei der Sectio caesarea gilt die vorherige Verabreichung von Ergotinpräparaten, seitdem W. A. Freund 1864 einen Kaiserschnitt nach innerlicher Secalegabe mit Glück durchgebracht hatte. Besonders Saenger war es, der grossen subcutanen Ergotininjectionen im Beginne der Operation das Wort redete, da er eine gefährliche primäre Blutung so gut wie nicht mehr darnach sah. Olshausen (14) hat in neuester Zeit erst gesagt, dass man eine Blutung zu fürchten keine Veranlassung mehr habe, wenn man nur bestimmte Regeln bei der Ergotinmedication beobachtet: das Ergotin müsse nämlich schon vor Beginn der Narkose, also etwa 20 Minuten vor dem Operationsbeginn in grossen Dosen subcutan gegeben werden (2 g einer 6 proc. wässrigen Lösung von Ergotin. spiss. bis depurat., also 0,12 Ergotin; eventuell wird diese Dosis wiederholt). Seit Durchführung dieser Methode hat er keine bedrohliche Blutung mehr erlebt. Für die Frucht hat diese so zeitige Ergotineinspritzung in keiner Weise einen schädigenden Einfluss gehabt. Es stimmen mit diesen Erfahrungen die meisten Autoren überein; auch unsere Klinik befolgt seit langem schon dieses Vorgehen. Ja, der Glaube an die Wirksamkeit des Ergotins ist so gross, dass man auch gegebenenfalls vor dem Geburtsbeginn die Sectio wagte. Hier ist aber schon die Atonie viel eher zu befürchten; so kam es, in 7 Fällen Hofmeier's, 4 mal zur Atonie, die zu beherrschen war (Dauber 1904). Was übrigens die Wirksamkeit des Ergotins anbelangt, so hat man durch die modernen Untersuchungen von Franz, Kurdinowski, Kehrer mancherlei neue und wichtige Beobachtungen gemacht. Es scheint erwiesen, dass die Mutterkornpräparate wohl direct auf die glatte Muskulatur, jedenfalls peripher auf die Substanz der inneren Genitalien wirken, ferner, dass die Art der Wirkung auf die Uterussubstanz in hervorragendem Maasse

von den verschiedenen Handelspräparaten und deren Dosirung abhängig ist, was übrigens schon stets nach den klinischen Erfahrungen bekannt war. Die Verlässlichkeit auf die prophylaktische Ergotinverabfolgung bleibt in den meisten Fällen eine problematische, so lange wir noch nicht einen chemisch-reinen, exact dosirbaren Ergotinabkömmling zur Verfügung haben, was doch, trotz der sehr interessanten Studien Jacobi's (19) und Palm's (17, 18), nicht der Fall ist. Es frägt sich nunmehr, ob wir in dem Suprarenin einen vollwerthigen Ersatz der erörterten Maassnahmen, insbesondere der alten tonisirenden Gebärmuttermittel erblicken dürfen, besonders aber ist die Frage zu erörtern, ob das Suprarenin das radicalste Mittel zur Beseitigung des atonischen Zustandes, die Entfernung der Gebärmutter (Leopold), verdrängen kann? Das Suprarenin ist als ein Mittel zu bezeichnen, das eine exacte Dosirung bei Vermeidung von schädlichen Nebenwirkungen zulässt, das wegen seiner chemischen Reindarstellung und der Componenten seiner Wirkung auf den Uterus sichere Reaction zur Folge hat. In diesem Sinne ist es ein ideales uterines Hämostaticum; denn es hat ja Gefäss- und Uterusmuskelwirkung schon bei minimalster Dosis. Die Wirkung ist um so kräftiger, je reizbarer der Uterusmuskel ist und diese Voraussetzung trifft für den graviden und insbesondere für den kreissenden Uterus zu; auf der anderen Seite löst das Nebennierenpräparat die Uteruserregbarkeit aus; so genügte, nach den Experimenten Kurdinowski's, während der Zeit der Giftcirculation eine leichte Berührung des Uterushornes um eine momentane Zusammenziehung des ganzen Uterus nicht allein, sondern auch seines Bänderapparates von ungewöhnlicher Stärke zu bewirken. Mit anderen Worten: unter dem Einfluss des Suprarenins wird der Uterus mechanisch reizbar und zwar mit dem stürmischsten Effekt.

Alle diese experimentell sicher stehenden Eigenschaften machen das Suprarenin wie kaum ein anderes Mittel geeignet, Atonien zu bekämpfen, besonders die mit dem Kaiserschnitt verbundenen. Die Nebennierenpräparate stellen keineswegs eine Panacee dar; sie haben einen grossen Nachtheil: die Flüchtigkeit ihrer Wirksamkeit, die ebenso ausgeprägt ist, wie die Stärke der Wirkung selber. Diese Flüchtigkeit scheint mit der durch den Organismus erfolgenden Zerstörung in Beziehung zu stehen. Genaueres darüber später! Daraus ergiebt sich, dass die Anwendung des Suprarenins zunächst in Frage kommt, wo auf acute Wirkungen Werth gelegt wird.

Der Kaiserschnitt schliesst, was die primäre Blutung anbelangt, diese Indication in sich. Die augenblicklich unter der Operation auftretende atonische Blutung, kann durch die intramurale Injection in minimaler Dosis unverzüglich unterdrückt werden; unter völliger Blutleere kann die Naht der Schnittwunde durchgeführt werden. Wenn Lermoyez einmal wegen des Effektes der Gefässcontraction von dem Nebennierenpräparat als dem „Alkaloid" der Esmarchschen Blutleere sprach, so darf mit einem gewissen Rechte gesagt werden, dass es sicher imstande ist, beim Kaiserschnitt die elastische Ligatur ebenso wie die Handcompression der Ligamente vollwerthig zu ersetzen, kurz, alle die Maassnahmen, die wir oben erwähnt haben und die auf eine augenblickliche Wirkung berechnet sind. Dadurch, dass die Wirkung des Suprarenins sofort einsetzt, somit sofortiges Operiren an dem graviden Uterus gestattet, die relative Anämisirung infolge der Vasoconstriction, im Gegensatz zur mechanischen präventiven Constriction, nur eine relative Beschränkung der Blutzufuhr für das Kind bedeutet, wird auch die Gefahr für die Frucht auf ein Minimum herabgedrückt. Sollte bei langsamerem Operiren die Wirkung zu bald abklingen, so ist der gleiche Effect unter der Voraussetzung kleinster Dosen wiederholt zu erzielen. Dieser mögliche Zustand aber hat deswegen wenig Wahrscheinlichkeit für sich, weil das Suprarenin, wo die Erregbarkeit fehlt, sie auslöst; und ist diese erst mobil gemacht, so kann der mechanische und vielgestaltige Reiz, wie ihn das Operiren (manuelle und instrumentelle Insulte) in sich schliesst, nur im Sinne der Contraction wirken. Es wäre künftig auch Folgendes in Erwägung zu ziehen, ob man während des Operirens (natürlich nach primärer uteromusculärer Suprarenininjection) den Uterus nicht in einer mit stark verdünnter Suprareninlösung getränkten Compresse verwahren wollte, um ihn gleichsam, wie im Tierexperiment, in einem Extractbade zu halten. Dieser Vorschlag hätte auch für den besonders zu gelten, der uteromusculär zu injiciren sich scheute, was ja nach meinen Untersuchungen am Menschen — bei entsprechender Dosirung — völlig ungefährlich ist. So wenig an der sicheren, acuten Suprareninwirksamkeit bei der Ausführung des Kaiserschnittes zu zweifeln ist, ebensowenig kann das Mittel als endgültiger Ersatz für die übrigen pharmakologischen Uterustonica angesehen werden. Das betrifft vorwiegend das Ergotin. Solange die Brauchbarkeit des Suprarenins allein bei der Durchführung des

conservativen Kaiserschnittes nicht erprobt ist [1]) — für den Porro scheint diese nachgewiesen — möchte ich rathen, dass man vor wie nach ein sehr wirksames Ergotinpräparat vor Beginn der Operation prophylaktisch verabreicht, nach Eröffnung der Bauchhöhle und Vorwälzen des Uterus Suprarenin in der geplanten Schnittlinie injicirt oder auch nur eine einzige Injection in der Fundusmitte bezw. gegen die Hörner zu macht, und alsdann die Sectio lege artis durchführt. Dass bei gleichzeitiger Verabfolgung von Ergotin und Suprarenin die Suprarenincontraction stärker ausfällt ist experimentell bereits bewiesen [2]). Die weiteren Maassnahmen müssten davon abhängen, ob eine secundäre Atonie auftrete. Wird also das Suprarenin die Indication der Entferung der Gebärmutter bei hochgradigen atonischen Zuständen nach Sectio caesarea einschränken können?

Wyder hat bekanntlich hierfür diese Indication aufgestellt, die bei Leopold nachdrücklichst Unterstützung fand. Dieser rieth, sich nicht allzulange mit den gewöhnlichen Mitteln zur Bekämpfung der Atonie aufzuhalten, sondern rechtzeitig die Gebärmutter zu entfernen. Dagegen wandten sich hauptsächlich die Italiener; nur für die allerschwersten Fälle, insbesondere nachweisbare Muskelerkrankungen des Uterus oder organische Erkrankungen der Patienten (Herzfehler, Nierenleiden) lassen sie die Porro'sche Operation zu. Pestalozza und Truzzi wie Schauta-R. Braun halten die Atonien vermeidbar, wenn man die elastische Umschnürung weglässt, dagegen die Ergotinprophylaxe sorgfältig durchführt; die hiernach auftretende Atonie könne immer noch durch die üblichen Mittel, Massage, Tamponade wirksam bekämpft werden.

---

1) Anmerkung: Nach Abschluss dieser Arbeit hatten wir wiederholt Gelegenheit, auch in Fällen des conservativen Kaiserschnittes die Brauchbarkeit des Suprarenins zu prüfen. Abgesehenvon geringer individueller Schwankung unterschied sich das Resultat nicht von dem bereits mitgetheilten. Daher kann wohl, zur Vermeidung von Wiederholungen und Weitschweifigkeit, von einer Bekanntgabe der diesbezüglichen Krankengeschichten abgesehen werden. In Fällen, wo die Uteruserregbarkeit primär sehr gut, die Blutung sub operatione zunächst gering ist, kann man sich die Suprarenininjection in das Uterusparenchym vielleicht für die später unter der Operation (bei der Naht) häufig sich zeigende Erschlaffung des Muskels und Blutung aufsparen. Jedenfalls scheint mir auch nach der neuerdings acut werdenden Frage der Kaiserschnitt-Technik (Frank, Sellheim, Fromme, Pfannenstiel) das Suprarenin bei der Ausführung irgend einer der Methoden für die Blutstillung noch alle Beachtung zu verdienen.

2) Meyer, O. B. (24) p. 380.

Wenn wir oben die Behauptung aufgestellt haben, das Suprarenin könne den elastischen Schlauch ersetzen, so wird dies freilich erst durch die praktische Erprobung in Fällen des geplanten conservativen Kaiserschnittes entschieden werden können. Trifft dies zu, dann entfällt eben die hauptsächlichste Ursache für die secundären atonischen Blutungen. Vorerst ist es angezeigt, unter den bis jetzt vorliegenden thierexperimentellen Ergebnissen Umschau zu halten, ob nicht doch auch nach Suprarenindosen Zustände auftreten, die an Atonie erinnern, bzw. die für eine solche nöthigen Voraussetzungen in sich schliessen. Zunächst was die Gefässe angeht. Es steht fest, dass am Orte der Application bzw. Resorption die Gefässmuskulatur gereizt wird und zur Contraction gelangt. Der Contractionsgrad kann nach den verschiedenen Gefässprovinzen schwanken, jedenfalls ist er an denen der Eingeweide nicht verringert [Gerhardt (21)]; zu ähnlichem Schlusse kommt Fr. Pick (22). Bemerkenswerth ist ausserdem ein anderes Resultat dieses Autors. Das Nebennierenextract erwies sich als eine Substanz, die eine hochgradige Gefässverengerung bewirkt, deren hemmender Einfluss auf die Ausströmung der Blutmenge trotz der enormen Blutdrucksteigerung überwiegt. Eben deswegen glaubte ich mich schon früher nach dem Studium der Literatur zu dem Urtheil berechtigt, dass die Nebennierenpräparate an die Grundeigenschaften, die für ein ideales Hämostaticum zu fordern sind, sehr nahe heranreichen; denn sie erfüllen die eine Forderung, die Pick auf Grund experimenteller Studien aufstellt: ein Hämostaticum muss eine Gefässcontraction in einer Stärke setzen, dass der gleichzeitig steigende Blutdruck in seinem Einfluss auf die Ausflussgeschwindigkeit compensirt wird.

Ja, Läwen (23) kommt zu dem Schlusse, dass eine besondere Affinität von Zellen der Gefässwand zu Suprarenin vorhanden sei, in dem Sinne, dass ein directes proportionales Verhältniss bestehe zwischen der Zahl der für das Gift aufnahmefähigen Zellen (glatte Muskelzellen?) und der Grösse der Giftaufnahme. Da ferner das Suprarenin durch die glatten Muskelzellen zerstört werden soll, so muss man immerhin an eine Giftbindung denken. Auch O. B. Meyer ist nach seinen sehr interessanten Studien der Ansicht, dass das Adrenalin bzw. Suprarenin specifisch gebunden wird, dass die Zerstörung durch das Gewebe erfolge; die Auflösung der Bindung ist durch Auswaschen zu beschleunigen. Bemerkenswerth erscheint mir Meyer's Beobachtung, dass sein Ge-

fässpräparat (er arbeitete an aus Rindersubclavien und -carotiden ausgeschnittenen Gefässringen) mehrmals nacheinander der Adrenalinreizung zugänglich war. Die Anschauung, dass eine Ermüdung oder Gewöhnung an das Suprareningift stattfinden könne, womit von einigen das rasche Verschwinden der Giftwirkung in Zusammenhang gebracht wurde, scheint also nicht zu Recht zu bestehen. Diese Thatsache stimmt mit meinem Ergebniss am überlebenden exstirpirten Uterus völlig überein und ist praktisch recht wichtig. Bedeutsam ist ferner sein Befund, dass bei niederen Adrenalinconcentrationen die Contractionscurve rasch zur Abscisse zurückkehrt, dass mit aufsteigender Concentration die Verkürzungsgrösse — bis zu einem gewissen Maximum allerdings nur — wächst. In dieser Beziehung befindet Kurdinowski sich im Gegensatz zu diesem Autor, weil er bei grossen Dosen eine gewisse paralysirende, gefässerweiternde Wirkung beobachtet haben will. Für eine consecutive Gefässparalyse nach Suprareninreizung finde ich sonst nirgends einen experimentellen Beleg. Die Wahrnehmung Lehmann's (25) einer im Anschluss an die Anämisirung aufgetretenen Hyperämie (Leber) negiren Braun (26) und B. Müller (27) stricte; es verhielte sich eben anders wie bei der Esmarch'schen Blutleere. Braun besonders betont, dass sich Nachblutungen, namentlich bei ganz kleinen Dosen, die allein als zweckdienlich anzusehen seien, vermeiden lassen; selbstverständlich ist exacte Blutstillung Voraussetzung. Diese aber ist gerade für Gefässe mittleren Calibers durch genügende Suprareninlösung erleichtert. Es existire — quoad Suprarenineinfluss bei localer Anästhesie — die Frage der Nachblutung bei einiger Vorsicht nicht, ebensowenig sei eine übertriebene örtliche Wirkung (Circulationsstörung, Schädigung der Gewebszellen) zu befürchten.

Auch in Hinsicht auf die Frage, ob nach Suprarenineinwirkung etwa ein Erschlaffungszustand der Uterusmuskelsubstanz selber zu erwarten sei, ist kein literarischer Beleg zu erbringen, abgesehen von den Experimenten an Thieren (Katze, Hund), bei denen das Suprarenin von vornherein Erschlaffung erzeugt (Langley, Kehrer, Dale). Wenn auch der Contractionszustand, der sofort auf Nebennierenextract mit ungeheurer Stärke auftritt, nicht lange anhält, so ist der Rückgang aus diesem sehr langsam; wenigstens spricht in diesem Sinne die nicht unwesentliche Verlängerung des absteigenden Curvenastes (Kurdinowski). Zur Zeit ist also kein Anhaltspunkt gegeben, dass der dem Suprareninreiz ausgesetzte

Uterus nach Abklingen der Wirkung in einen regelrechten Erschlaffungszustand verfiele. Theoretisch ist mithin zu folgern, dass in praxi seitens der schwangern Gebärmutter nach Suprareninwirkung keine Atonia uteri zu befürchten sei. Damit im Einklang steht die Lehre, die nach dem Stand unserer Kenntniss von dem Angriffspunkt des Nebennierenextractes die bestgestützte ist, dass es nämlich auf die Nervenendigungen wirkt, oder mit anderen Worten, dass das Suprarenin kein Muskelgift ist.

Hier wäre also der Ort, in Kürze auseinander zu setzen, wie und wo man sich die Ursache der charakteristischen Suprareninwirkung vorzustellen hat. Was die Wirkung auf den Uterus anbelangt, so ist sicher erwiesen, dass sie nicht über das Centralnervensystem verläuft (Kurdinowski u. A.) Für die verschiedenen aus glatter Musculatur bestehenden Organe steht experimentell fest, dass sie auf Suprarenin in der gleichen Weise reagiren, wie wenn die zugehörigen sympathischen Nerven elektrisch gereizt werden[1]). Nicht anders liegen die experimentellen Ergebnisse speciell für den Uterus (Langley & Anderson, Dale). So liess sich auch der eigenthümliche biologische Befund Kehrer's erklären, wonach auf Suprarenin bei Katze und Hund Erschlaffung, bei Kaninchen, Meerschweinchen und Mensch Contraction erfolgte. Alle diese Ergebnisse haben die weittragende physiologische Bedeutung, dass die auch vom Suprarenin auszulösenden Contractionen des Uterus automatischer Natur sind. Ob diese hinwiederum myogener oder neurogener Natur sind, darüber besteht noch ein Widerstreit der Meinungen. Es wird mit dieser Frage kein geringeres Gebiet berührt, als das der Uterusinnervation, deren Erörterung im Rahmen dieser Arbeit zu weit führte; in dieser Beziehung verweise ich auf die zusammenfassenden Roith'schen Arbeiten (29, 30). Während die histologischen Forscher bei dem Mangel des Nachweises eines intramuralen Gangliensystems und der Schwierigkeit des Studiums der feinsten Nervenendverzweigung im Uterus den myogenen Reizungsweg befürworten, sprechen die physiologischen und pharmakologischen Untersuchungen sehr stark für seine neurogene Natur; insbesondere für das Suprarenin scheint es so gut wie bewiesen, dass es an den peripherstenNervenapparaten den Angriffspunkt gewinnt (Langley, Dale, Magnus, Kehrer). Wie steht es nun bezüglich des Angriffspunktes bei der anderen Componente der

1) cf. Kehrer's Zusammenstellung, l. c. S. 32 u. 33.

Suprareninuteruswirkung, den Gefässen? Auch hier besteht im Lager der Experimentatoren keine einheitliche Ansicht: ist es die glatte Muskelfaser, ist es der Nervenendapparat, der vom Suprarenin gereizt wird? Ausser allem Zweifel steht die periphere Wirkung des Nebennierenextractes.

Langley, Läwen, Erb jun. u. A. neigen zur musculären Wirkung; Brodie und Dixon, v. Frey, Pick und neuestens insbesondere O. B. Meyer treten für den neurogenen Angriff ein. Dieser Autor hat die zwingenden Argumente kritisch beleuchtet, so dass ich auf seine Darstellung verweisen darf. Die von v. Frey für die Nervenwirkung überzeugend geführten Experimente hat er unter Benutzung der gleichen Methode durch neue Befunde weiter gestützt: die Adrenalinwirkung lässt in dem Maasse nach, als die Nervenerregbarkeit für die specifischen Nervenreize sinkt. Es scheint demnach die einheitliche ätiologische Auffassung der neurogenen Wirkungsweise des Nebennierenextractes mit jedem Tage neue Stützpunkte zu gewinnen und zum Charakter eines Naturgesetzes sich zu verdichten: kein organisches Substrat, das auf Suprarenin Wirkung äussert, kann anders als auf dem Nervenreizungsweg reagiren.

D. Experimentelle Prüfung des Applicationsortes und der Dosirung.

Der Erfolg, der mit der parenchymatösen Injection von Suprarenin in den kreissenden Uterus zu erzielen war, legte Versuche nahe, die eine universellere Verwendung unseres Mittels, dessen ausgezeichnete Wirksamkeit auf den Uterus, besonders den graviden, thierexperimentell durch Kurdinowski und E. Kehrer erwiesen war und durch meine mitgetheilten Untersuchungen klinisch-experimentell bestätigt bezw. erweitert werden konnte, zum Ziele hatten. Ich folgte dabei folgender Ueberlegung: Für die Verwendung der Nebennierenpräparate in der Geburtshülfe musste eine Applicationsart gefunden werden, die ohne besonderen Apparat jederzeit durchgeführt werden konnte, wenn anders eine practische Auswerthung möglich werden sollte; der zu wählende Weg musste allgemeine Wirkungen, d. h. Nebenwirkungen, vermeiden lassen. Zu diesen beiden Vorbedingungen kamen für einen so differenten Arzneistoff, wie ihn das Suprarenin darstellt, als wichtigstes Postulat, die Dosirung. Bevor ich eine Uebertragung der Experimente auf die Geburtshülfe wagen konnte, waren Vorversuche nöthig, die sich

in der angedeuteten Richtung bewegten. Ich befolgte dabei gern eine Anregung, die mir bei anderer Gelegenheit Herr Professor Gottlieb schenkte, Frauen als Gegenstand dieser Vorprüfung zu benutzen, die an einer unheilbaren Krankheit litten, wie solches schon anderwärts unbeschadet ethischen Ueberlegungen geschah; ich machte daher dankbar von einem Anerbieten der Psychiater[1]) Gebrauch und führte die Vorstudien an Frauen mit progressiver Paralyse aus. Ich würde es für überflüssig halten, die Berechtigung derartigen Vorgehens zu erörtern, wenn sich nicht eine ablehnende Stimme geltend gemacht hätte, als ich gelegentlich des vorjährigen Congresses der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie in Kürze eine vorläufige Mittheilung über das Ergebniss meiner Untersuchungen brachte. Experimentellen Untersuchungen am Menschen hängt zweifellos a priori etwas Odiöses an und die Geschichte lehrt eindringlich genug, dass ein solches Vorgehen nicht ohne Unannehmlichkeiten für die Experimentatoren blieb. Mit vollem Rechte können zur Vorprüfung eines therapeutischen Verfahrens wie zur Begründung wissenschaftlicher Gedanken Thierexperimente verlangt werden. Die Bemerkung dürfte überflüssig sein, dass die Ergebnisse von Thierexperimenten aller Art nur mit der grössten Vorsicht auf den Menschen übertragen werden dürfen; betreffen diese gar therapeutische Bestrebungen, so ist vollends klar, dass die Dosirung doch nur durch Auswerthung am Menschen gesichert werden kann. Schliesslich ist für jedes wissenschaftliche Heilmittel, d. h. für ein Mittel, das in jeglicher übersehbaren Form am Thierkörper durchforscht wurde, in dem Augenblick der gleiche Einwand wie mir zu machen, da es zum ersten Mal einem Menschen verabreicht wird, ganz zu schweigen von den rein empirisch gestützten Arzneimitteln. Wenn man es also unternimmt, wissenschaftlich begründete Stoffe in der Dosis am menschlichen Organismus eines Unheilbaren vorsichtig unter Berücksichtigung aller im Thierexperiment geäusserten schädlichen Beiwirkungen festzulegen, so scheint einem solchen Beginnen schon an und für sich der Charakter eines „Experiments“ genommen zu sein; ethisch wird es aus seinen Motiven gestützt. Allerdings muss ein augenblick-

1) Ich möchte nicht verfehlen, dem Director der hiesigen psychiatrischen Klinik, Herrn Prof. Nissl, sowie seinen Herren Assistenten für ihr allzeit bewiesenes liebenswürdiges Entgegenkommen an dieser Stelle verbindlichst zu danken.

licher oder gar dauernder Schaden bei derlei Vorgehen auszuschliessen sein.

Folgende Applicationsarten des Suprarenins zum Studium der Allgemeinwirkung und der Dosis waren gegeben: die subcutane und die intravenöse Injection. Dabei sollten also lediglich nur diese beiden Fragen, nicht etwa die Wirkung auf den Uterus studirt werden. Gewiss giebt es noch andere gangbare Wege, besonders, wenn man auf den letzteren Gesichtspunkt Werth legt: so die intrauterine Spülung mit einer suprareninhaltigen Lösung, die Injection von Suprarenin in die Portio vaginalis und die „percutane uteromuskuläre Injection". Diese letzteren Methoden sollen später geeigneten Orts ihre kritische Besprechung finden. Für die vorliegende Frage käme noch in Betracht die orale und intraperitoneale Verabreichung. Die intraperitoneale Darreichung scheidet von selbst wegen der geringen practischen Verwerthbarkeit und einer gewissen Gefährlichkeit aus. Auch die orale kommt nicht in Betracht; ihre Wirksamkeit ist, wie die Erfahrung lehrt, zu gering (Oliver und Schäfer), ausserdem sind hohe Dosen wegen der im Magen eintretenden Verdünnung nöthig.

Ich versuchte zunächst die subcutane Injection. Es verlohnt sich wohl, festzustellen, was bisher über dieselbe bekannt geworden ist. Braun war der erste, der über die Wirkung verschiedener Dosirung bei dieser Art der Application Untersuchungen anstellte. Der Effect war der einer localen Anämisirung, gleichviel ob Lösungen von 1 : 1000 bis 1 : 100 000 Verwendung fanden. Die Ausdehnung des anämischen Bezirkes schwankte ebenso wie die Dauer der Anämie nach dem Concentrationsgrade. (Bei einer Lösung von 1 : 10 000 entstand ein anämischer Bezirk von 1 : $2^1/_2$ cm Durchmesser, der ca. eine halbe Stunde vorhielt.) Von allgemeineren Erscheinungen finde ich nur erwähnt, dass eine sogen. „Gänsehaut" auftrat, die wohl mit einer Contraction der Mm. arrectores pilorum identisch ist (Lewandowsky). Ich musste mir die Frage vorlegen, ob es möglich sein wird, irgend einen Indicator zu finden, der uns nach subcutaner Injection des Suprarenins auf eine Wirkung im Organismus ausgedehnterer Art hinweist und der uns vielleicht einen Schlüssel für die Dosirungsbreite böte. Bisher war darüber nur bezüglich der Nebenwirkungen etwas bekannt geworden, deren Eintritt identisch ist mit der Wirkung der toxischen Dosis; sie sind lediglich klinischer Art wie: Schwindel, Kopfschmerzen, Uebelkeit, Erbrechen, Ohnmacht, Collaps,

Herzklopfen, Präcordialangst, hochgradige Cyanose und Pupillenerweiterung. Mit diesen individuell verschieden ausgeprägten Zeichen konnten wir also auf der Suche nach der therapeutischen Dosis nicht zum Ziele kommen. Wir wünschten einen zahlenmässig umgrenzten Indicator. Da nun die Wirkung der Nebennierenpräparate auf den Kreislauf als das hervorstechendste Merkmal der Allgemeinwirkung seit Langem aus der Experimentalliteratur bekannt ist, lag es nahe, nach einer diesbezüglichen Abhängigkeit beim Menschen zu suchen. Dreierlei Wege erschienen gangbar, die klinische qualitative Prüfung des Pulsverhaltens, die sphygmographische Methode, die tonometrische Methode. Da ich, gelegentlich früherer Untersuchungen, mich von der Inconstanz der sphygmographischen Methode, der Schwierigkeit der Deutung ihrer Befunde überzeugt hatte, — eine Thatsache, die auch darin ihren Ausdruck findet, dass die moderne klinische Medicin immer mehr sich dieser Untersuchungsart begibt — so verzichtete ich von vornherein auf diesen Weg und entschied mich für die tonometrische Prüfung, bei der gleichzeitig auf das palpatorische Verhalten des Pulses und dessen Beziehungen zu den tonometrischen Ergebnissen geachtet werden konnte. Selbstverständlich war auch auf die vorerwähnten klinischen Erscheinungen zu achten, deren Auftreten die Toxicität kennzeichnete.

Bevor ich zur Beschreibung der von mir befolgten Methodik übergehe, sei der Stand unserer Kenntniss von der Kreislaufwirkung des Suprarenins in Kürze vorausgezeichnet; dadurch erhellt auch mehr die Berechtigung des von mir gewählten Prüfungsmodus.

Die hervorragendste Eigenschaft der Nebennierenextractwirkung ist die allgemeine Blutdrucksteigerung [nach den Untersuchungen von Velich (35), E. Gerhardt (36) tritt diese nicht oder nur sehr unerheblich (6—15 mm Hg) im kleinen Kreislauf auf]. Minimalste Mengen, intravenös injicirt, riefen diese merkwürdige Erscheinung hervor. In der Folge drehte sich in den wissenschaftlichen Arbeiten die Discussion um das Zustandekommen der Blutdrucksteigerung. Die Frage kann als dahin beantwortet betrachtet werden, dass jene durch eine periphere Wirkung des Mittels, nämlich durch hochgradige Contractionen der Gefäss- und Herzmuskulatur, zu Stande kommt. Die Frage, inwieweit das Centralnervensystem an der Blutdrucksteigerung noch mitbetheiligt ist, ist heutigen Tags noch nicht entschieden; der verlangsamte und vergrösserte Puls scheint dafür zu sprechen (Erregung des Vaguscentrums, Oliver-

Schäfer, Gerhardt, oder Folge der Blutdrucksteigerung, Gürber, Biedl und Reiner, oder die Vaguspulse durch directe schädigende Einwirkung des Extractes auf die Herzmuskulatur entstanden, R. H. Kahn?). Dass das Suprarenin eine Wirkung auf den Herzmuskel besitzt, scheint seit den Untersuchungen Gottlieb's am isolierten Säugethierherzen ausser allem Zweifel; es findet eine Vermehrung und Verstärkung der Herzschläge statt. Gottlieb (37) konnte den experimentellen Beweis erbringen, dass die Nebennierenpräparate einen ungemein energischen Reiz für die motorischen Gangliengruppen des Herzens darstellen. Diese Thatsache ist deshalb auch von grossem Interesse, weil sie die Annahme der peripheren Nerven- (Ganglien-) Wirkung des Suprarenins stützt. So sicher ferner eine Verstärkung der Herzschläge (Gottlieb) feststeht, so ist nicht entschieden, ob nicht vielleicht der Herzmuskel direct beeinflusst ist. Cleghorn und später Möller haben an isolirten Muskeltheilchen des Herzens die Einwirkung der Nebennierenpräparate auf die Herzmuskulatur zu studiren gesucht; die Versuche Cleghorn's an der von nervösen Apparaten freien Herzspitze scheinen allerdings für die directe Beeinflussbarkeit des Herzmuskels zu sprechen. Hier mag eine eigene Beobachtung eingeschaltet werden, die die vorliegende Frage berührt, wennschon sie mir nicht so sehr geeignet erscheint, einen entsprechenden Beitrag in dem einen oder anderen Sinne zu liefern.[1])

Am stärksten zeigen die Vasoconstriction auf Suprarenin die Gefässe des Splanchnicusgebietes (Oliver und Schäfer); die Untersuchungen von F. Pick, der die Ausflussmengen an verschiedenen

---

1) Bei einer wegen Carcinomrecidiv radical operirten 33jährigen Patientin (Dauer der Operation 2 Stunden 10 Minuten; 20 ccm Chloroform, 100 Aether) spritzte ich nach der Operation, als die Pat. im tiefsten Collaps moribund erschien, da der Radialpuls nicht mehr fühlbar, von einer Herzaction nichts festzustellen war und nur noch als Zeichen des Lebens agonale oberflächliche Athmung bestand, Suprareninlösung 1 : 10000 (im Ganzen 7 Theilstriche) in die Herzspitze. Die übrigen Herz- und Gefässmittel, selbst intravenöse Strophantininjection, Kochsalzinfusionen etc. waren vergeblich versucht. Sofort begann die Herzaction kräftig und rhythmisch zu werden, die vorher nicht hörbaren Herztöne wurden laut und kräftig, waren rein, der Radialpuls erschien wieder. Durch jetzt erst angeschlossene künstliche Athmung, Herzmassage, gelang es mir, die angeregte Herzaction zu vertiefen und das entfliehende Leben über eine Stunde noch aufzuhalten. Diese Beobachtung zeigt, dass „cardiomusculäre" Suprarenininjection das gleichsam „überlebende" Herz zu regulärer rhythmischer Thätigkeit vorübergehend anfachen kann.

Venen des Körpers nach Extractinjectionen bestimmte, sprachen gleichfalls in diesem Sinne. Die splanchnische Vasoconstriction bringt in erster Linie die Blutdrucksteigerung hervor. Ueber die Contraction der übrigen Gefässgebiete nach Suprarenininjection gehen die Ansichten der Autoren auseinander. Nach den einen sollen sich die Hautgefässe sichtbar verengern (Velich, Langley, auch Gerhardt theilweise, Möller inconstant); Dubois dagegen hat deutliche Vasodilatation beobachtet. Jedenfalls aber steht die Contractionsstärke der oberflächlichen Gefässe jener im Spanchnicusgebiet nach. Was die Lungengefässe anbelangt, so wird eine Beeinflussung durch Suprarenin von fast allen Untersuchern negirt; zwar fand Velich im kleinen Kreislauf nur minimale Drucksteigerung; zum gleichen Ergebnis kam Gerhardt. Beide führen diesen minimalen Druckzuwachs auf eine Uebercompensation bei hohem Druck im grossen Kreislauf zurück. Es sollen die Lungengefässe und das rechte Herz gegen das Nebennierenextract ebenso refractär sein wie gegen Digitalis (Gerhardt); auch Möller spricht sich neuerdings auf Grund einer besonderen Versuchsanordnung, die ihm die mikroskopische Beobachtung des Lungenkreislaufs ermöglichte, für eine Unbeeinflussbarkeit der Lungengefässe durch Suprarenin aus; so konnte er selbst bei hochconcentrirten Epirenandosen nie eine Lungengefässwirkung erzielen. Zu völlig entgegengesetztem Resultate kam O. B. Meyer; er konnte mit seiner oben erwähnten Methode unzweifelhaft die Wirksamkeit der Nebennierenpräparate auch an den Lungengefässen nachweisen. Wenn bislang die entgegengesetzte Meinung vertreten war, so führt Meyer als Grund an, dass eben die Lungengefässe eine weit schwächere Muskulatur besitzen; auch er fand, dass die an diesen ausgelösten Contractionen schwächer sind, immerhin aber unverkennbar deutlich, wie seine veröffentlichten Curven darthun.

So scheint also nunmehr keine Lücke in der Kette der Beweisführung zu bestehen, dass alle Gefässe des lebenden Organismus auf Suprarenin mit einer Verengerung antworten; freilich ist die Reaction in den verschiedenen Gefässprovinzen verschieden stark, was z. Th. auf einem vicariirenden Verhalten basiren mag. Für die Hirngefässe, von denen man ebenfalls eine Ausnahmestellung ursprünglich annahm, ist ebenfalls durch eine Summe scharfsinniger Arbeiten dargethan (ich verweise auf Möller's erschöpfende Zusammenstellung), dass jene nicht zu Recht besteht. Nebennierenextract, unmittelbar in die Gehirngefässe eingebracht, lösen ebenfalls kräftige Contrac-

tion aus; löst aber das Extract in stärker erregbaren Gefässgebieten Vasoconstriction aus und ist dadurch allgemeine Blutdrucksteigerung veranlasst, so geht die Wirkung in dem motorisch schwächer innervirten Hirngefässgebiet verloren, bisweilen kann sogar hier eine Vasodilatation einsetzen (mechanisch oder reflectorisch, ist unentschieden). Erwähnen wir noch der Vollständigkeit halber, dass auch die Gefässe nach ihrem Grössenverhältniss, von den mittelgrossen Gefässen bis zu den Capillaren, ja dass auch die Venen der Suprareninreizwirkung unterstellt sind, so ist damit gekennzeichnet, wie sehr eine Untersuchungsmethode des Kreislaufs, wie das Tonometer, a priori geeignet sein konnte, als Indicator für die Fesstellung der allgemeinen Suprareninwirkung herangezogen zu werden.

So eingehend nun die Frage der Suprareninwirkung, ausgehend von therapeutischen Gesichtspunkten, durchforscht wurde, über den Punkt, inwieweit sich bei jener Allgemeinwirkungen äussern, ist die literarische Ausbeute nur sehr gering. Ich glaube, dass dieser Mangel darin seinen Grund hat, dass die bei der localen Application in Anwendung kommende Dosis zu klein ist, um allgemeine Reaction zu veranlassen; namentlich trifft dies zu für die Verwendung an den verschiedenen Schleimhäuten, welche Therapie bis jetzt am meisten ausgebaut ward. Die subcutane Injection unseres Mittels kam lediglich in Verbindung mit Anästheticis praktisch in Betracht, die parenchymatösen Injectionen sind mehr theoretisch und experimentell geprüft als praktisch nutzbar geworden. In hervorragendem Maasse trifft diese Thatsache aber für die intravenöse Injection zu.

Bei den Versuchen am Menschen musste für diese beiden Arten der Einverleibung mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden. Weder die thierexperimentellen Ergebnisse noch die bisherigen klinischen Erfahrungen liessen hierbei irgendwelche Schlüsse zu. Die vielen in der Literatur niedergelegten Wirkungen, die zum Theil recht bedrohlich verliefen, sind nur auf eine unzweckmässige Dosirung zurückzuführen; ich habe dieses Capitel eingehend in meiner früher erwähnten Arbeit darzustellen gesucht. Missgriffe in der Dosis konnte ich um so leichter vermeiden, als ich Braun's erfahrenes Urtheil streng berücksichtigte und als Maximaldosis $^1/_2$ mg (= 15 Tropfen einer 1 $^0/_{00}$ igen) Lösung ansah; ausserdem hatten mich meine parenchymatösen Injectionen in den Uterus, über die ich oben berichtet habe, von der Richtigkeit dieses Satzes über-

zeugt; freilich war ich noch vorsichtiger und habe die Einzeldosis nie über 0,1 mg bemessen und als Gesammtdosis eines Versuches nie über 0,3 mg gebraucht.

Meine Versuchsanordnung bei den Vorversuchen war folgende: ich stellte mir stets eine frische Suprareninlösung her im Verhältniss von 1 : 10 000 (0,5 1‰ Suprarenin : 4,5 oder 1 : 9 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung). Die Lösung wurde entweder rein subcutan oder intramusculär durch senkrechtes Einstechen auf die seitliche Oberschenkelmuskulatur oder intravenös injicirt. Bei der intravenösen Injection verfuhr ich folgendermaassen; elastische Ligatur (Schlauch durch einen Péan abklemmbar) um den Oberarm; Einstechen in die Vena mediana cubiti, die ausnahmslos gut einzustellen war; nach Aspiration von etwas Blut zum Zeichen, dass sich die Nadel wirklich im Venenlumen befinde, Lösung der Ligatur, vorsichtiges Injiciren der Lösung[1]).

Vor der Application, welch' immer sie war, Feststellung der Pulszahl, Qualität des Pulses und Bestimmung des Maximal-Minimalpulsdruckes; zu letzterem bediente ich mich des v. Recklinghausen'schen Tonometers. Ich benutzte diesen Apparat, weil er von allen den zur Blutdruck- bzw. Pulsdruckmessung angegebenen, auf den exactesten mathematischen Voraussetzungen basirt. Es führte im Rahmen dieser Arbeit zu weit, auf eine Kritik der verschiedenen Apparate einzugehen; auch scheint mir eine eingehende Beschreibung des v. Recklinghausen'schen Instrumentariums nicht am Platze; sie ist in seinen citirten Arbeiten so erfolgt, dass zur Vermeidung von überflüssigen Wiederholungen darauf verwiesen werden kann (41). Wohl aber muss einiges Wenige über die technischen Begriffe und die eingehaltene Methodik gesagt werden, weil bei einer Untersuchungsmethode, wie sie die Tonometrie darstellt, davon für die Kritik der Resultate und eine mögliche Nachprüfung viel abhängt.

In der Mehrzahl der Fälle ward so vorgegangen, dass ein besonderer Untersucher die Pulsdruckbestimmung vornahm; dabei wurden alle die Cautelen beobachtet (Messung in Herzhöhe, Ausschaltung der Psyche etc.), die v. Recklinghausen selbst, Jaschke (43) und viele Andere anrathen. Erst wenn sich bei

---

1) Diese Methode hat sich mir als einfachste zur intravenösen Injection bewährt; ich habe daher das complicirtere Verfahren, wie das von H. Strauss (39), nicht angewandt.

mehreren Messungen constante Werthe ergaben, ward zum Versuch geschritten. Zur Feststellung des maximalen Pulsdruckes habe ich stets die palpatorische Methode benutzt und den Zahlenwerth notirt, der sich nach Nachlassen des hergestellten Ueberdruckes beim Wiedererscheinen der Pulswelle zeigte (sehr oft habe ich den so sich ergebenden Zahlenwerth verglichen mit dem, der abgelesen werden konnte, wenn bei Wiederherstellung des Ueberdruckes der Radialpuls verschwand). Die Differenz ist eine geringe. Exacter ist das Vorgehen, das Erscheinen des Pulses als Kriterium zu benutzen, weil hierzu weniger scharf entwickeltes Palpationsvermögen erforderlich ist. An die Bestimmung des Maximalpulsdruckes wurde jeweils die des Minimaldruckes angeschlossen (oscillatorische Messung). Als Pulsdruckminimum habe ich, Recklinghausen's Vorschrift gemäss, den untersten Punkt notirt, bis zu welchem die grossen Ausschläge hinabreichen; mehrere Messungen liessen sich durch Herstellung eines leichten Ueberdruckes ermöglichen, wenn der Grenzpunkt zwischen den grossen und kleinen pulsatorischen Schwankungen weniger scharf fürs Erste zu fixiren war. Aber auch bei der oscillatorischen Messung ward das palpatorische Verhalten des Pulses (Zahl, Qualität) nie aus dem Auge gelassen. Den Vorschlag v. Recklinghausens der neuen Maasseinheit, nämlich den Druck in Centimetern Wasserhöhe anzugeben, habe ich natürlich befolgt. Die Pulszahl ward, wo immer die Ueberwachung des Versuches es gestattete, während der Pulsdruckmessung oder doch sofort nach ihr niedergeschrieben.

Unter Pulsdruck ist der Druck bzw. die Druckänderung während des einzelnen Pulsschlages zu verstehen; daher ist das Pulsdruckmaximum identisch mit dem systolischen Druck, Pulsdruckminimum mit dem diastolischen Druck. Die Differenz aus beiden stellt die Pulsdruckamplitude dar. v. Recklinghausen hat die Pulsdruckamplitude in einer besonderen Studie (42) auf ihre Bedeutung untersucht und bestimmte hämodynamische Gesetze und Beziehungen zum Schlagvolumen bzw. Secundenvolumen des Herzens construiren können. Der „Blutdruck“ schlechtweg im Sinne der Physiologie (Ludwig'sche Schule) ist der mittlere Blutdruck; er ist gleich dem „mittleren Pulsdruck“ und scheidet für unsere Betrachtungen aus. Durch keines der unblutigen Verfahren ist er am Menschen unmittelbar zu bestimmen — das haben die Arbeiten über die Blutdruckmessung der letzten Jahre sicher

feststellen lassen. Die blossen Schwankungen des Pulsdruckmaximums und Minimums lassen zunächst keine bindenden Schlüsse zu; erst aus dem Verhalten der Pulsdruckamplitude bzw. dem Amplitudenfrequenzproduct lässt sich ein Urtheil gewinnen über die Kreislaufsänderungen; unter bestimmten Voraussetzungen, besonders, wenn man von den Schwankungen des Gefässtonus absieht, kann dasselbe als das Maass des Secundenvolumens des Herzens, d. h. der in der Zeiteinheit (Secunde) nach der Peripherie fliessenden Blutmenge angesehen werden.

Betrachten wir nach diesen Auseinandersetzungen die Ergebnisse unserer Voruntersuchungen (Fig. 1).

Wir finden es fast wie ein Gesetz: schon bei minimalen subcutanen Dosen von Suprarenin, 0,00005, tritt eine fast constante Verminderung der Amplitude unmittelbar nach der Injection ein; desgleichen sinkt das Pulsdruckmaximum und die Pulsfrequenz, während das Pulsdruckminimum nur eine geringe Inconstanz aufweist, entweder sich gleichbleibt, oder gar eine positive Schwankung zu erkennen giebt; in einzelnen Fällen allerdings lässt sich an ihm eine Senkung feststellen. Während in der Mehrzahl der Fälle der Puls langsamer, voller, auch gespannter, unmittelbar nach der Injection gelegentlich irregulär wird, kann er doch stabil bleiben; das Amplitudenfrequenzproduct ist vermindert. Die Ausschlagstärke hängt ab von der rein subcutanen bzw. intramusculären Injection, ferner von der Stärke der Dosis, d. h. intramusculäre Application, auch bei kleinen Dosen, bringt die erwähnten Schwankungen deutlicher zur Erscheinung. Die rein subcutane Injection kann einen völlig entgegengesetzten Effect haben, also für alle oder einzelne Momente eine positive Schwankung hervorbringen. Subjective Symptome fehlen bei dieser Einverleibungsart vollständig. Die Reaction tritt innerhalb weniger Secunden bis zu 10 Minuten ein; fast nie fehlte sie (I. 1); in einem Falle (I. 9) traten bei höherer Dosis auch bei intramusculärer Application positive Schwankungen auf, allerdings war hier kurz vorher intravenös injicirt worden. Wiederholte intramusculäre Dosen äussern die gleichen Erscheinungen.

Ganz anders wirken die intravenösen Injectionen. Für's Erste verlaufen alle Reactionsphasen viel stürmischer und sie sind den nach intramusculär-subcutaner Einspritzung auftretenden völlig entgegengesetzt: Rapides Ansteigen des Pulsdruckmaximums, -Minimums, der Pulsdruckamplitude; nur im Falle 1,6 tritt neben

jenen eine Senkung der Pulsdruckamplitude auf; hier waren die subjectiven Erscheinungen (Giftwirkung) besonders stark ausgeprägt. Das Pulsdruckamplitudenfrequenzproduct wird auch hier herabgesetzt.

Was lehren uns diese experimentellen Befunde? 1. Wir gewinnen thatsächlich aus den tonometrischen Werthen einen Anhaltspunkt für die Allgemeinwirkung des Suprarenins. 2. Diese Allgemeinwirkung ist auszulösen durch intramusculäre und vorzüglich intravenöse Injectionen, weniger ausgeprägt durch rein subcutane Einspritzungen; für jene beginnt die wirksame Dosis bei 0,0001, die nicht über 0,0003 zu steigern ist; die toxische Dosis der intravenösen Einverleibung liegt schon bei 0,00002.

Wir kommen nunmehr zu der Analyse der allgemeinen Kreislaufswirkung des Suprarenins. Es ist die auffallende Thatsache zu constatiren, dass die Kreislaufswirkung eine ausserordentlich flüchtige ist, was übrigens aus den Thierversuchen seit Langem bekannt ist. So war es u. a. Erb jun. (44) nicht möglich, den Blutdruck mit Suprarenin oder Methylaminoacetobrenzkatechin-Höchst (synthetisch gewonnener Körper, der ähnlich wirkt, wie Suprarenin cryst.) dauernd hoch zu halten; länger als eine Viertelstunde andauernde bedeutende Druckerhöhungen waren immer nur mit Suprarenindosen zu erzielen, die schon sehr toxisch wirkten. Bei unseren Versuchen am Menschen erwies sich diese Flüchtigkeit stärker als im Thierversuch.

Das rasche Abklingen der Suprareninwirkung im Kreislauf hängt aufs innigste zusammen mit dem Schicksal des Suprarenins im thierischen Organismus. Auch im Thierexperiment war der Unterschied der Wirkungsdauer zwischen intravenöser und localer Injection ein auffallender; so hielt bei ersterer die Gefässverengerung und die consecutive Blutdrucksteigerung 2—3, höchstens 5 Minuten an, bei örtlicher Anwendung, je nach Blutfülle und Art des Organes, $^1/_4$—2, ja 8 oder 10 Stunden an. Der Grund für die kurze Wirkungsdauer nach intravenöser Injection ward von Oliver und Schäfer darin erblickt, dass das Suprarenin schnell aus dem Blute in das Gewebe diffundirt. Andere Forscher (Cybulski u. A.) glauben, dass jene bedingt sei durch die schnelle Zerstörung der wirksamen Substanz. Und zwar wird angenommen, dass diese hauptsächlich in der Leber vor sich gehe. Embden und Fürth führen dagegen diese flüchtige Wirkung nicht auf die Oxydation zurück, sondern meinen, der Krampf der Gefässmusculatur

höre auf, sobald die Concentration im Muskelgewebe durch Diffusion oder Verdünnung mit Blut und Gewebslymphe unter einen gewissen Schwellenwerth herabgesunken ist. Versuche anderer Autoren (Möller u. A.) würden damit im Einklang stehen, wonach nach Verabreichung grosser Suprarenindosen im Blute noch auf andere Thiere wirksame Suprareninreste sich nachweisen liessen. So kommt vor Allem Möller zu der Anschauung, dass weder die Leber allein, noch die Diffusion der Substanz an deren Zerstörung betheiligt sind, sondern dass auch die Passage durch Muskelgewebe, besonders des thätigen dabei zu berücksichtigen sei; tetanisirte Muskeln setzten die Suprareninwirkung besonders stark herab. Wir sehen, dass die Frage der Zerstörung des Suprarenins im Organismus eine recht complicirte ist. Die Annahme Möller's, dass das tätige lebende Gewebe die Zerstörung vollbringe, scheint recht plausibel: überall, wo kräftige Oxydationsprocesse im Gewebe vor sich gehen, könne auch jene vor sich gehen. Damit steht die allgemeine Erfahrung im Einklange, dass Suprarenin unter der Einwirkung von Luft und Licht ausserordentlich leicht unwirksam wird; es verwandelt sich der wirksame Nebennierenstoff bei Gegenwart von Sauerstoff in einen Oxystoff, besonders in alkalischer Lösung, wie Batelli nachgewiesen hat. Der Sauerstoff muss somit nach den Erfahrungen, die jeder macht, der mit den Nebennierenpräparaten arbeitet, als ein für die Zerstörung des Suprarenins unzweifelhafter Faktor angesprochen werden. Mit Berücksichtigung dieser Ursache wird die rapide Flüchtigkeit der Kreislaufswirkung nach intravenöser Injection verständlich. Dass auch der Gefässwand selbst noch ein thätiger Antheil zukommt, beweisen O. B. Meyer's schöne Versuche. Gerade seine Befunde haben ihn noch zur Aufstellung einer weiteren Hypothese für die rasche Aufhebung der Suprareninwirkung veranlasst; er nimmt einen „Gegenstoff", dem die Eigenschaft der Blutdruckerniedrigung zukomme, an, freilich nicht im Sinne der Ehrlich'schen Theorien. Dieser werde, in der Nebenniere bereits vorhanden, gleichsam an die gefährdete Stelle von der Nebenniere oder vom Gewebe aus hinbeordert; demnach käme nicht nur eine Zerstörung, sondern auch eine „Inactivirung" des Suprarenins im lebenden Körper in Frage.

So scheint es also, dass das rasche Verklingen der Suprareninwirkung bei intravenöser Injection auf die verschiedenen Factoren, Zerstörung durch den Sauerstoff, Ausspülung und Ver-

nichtung durch die Thätigkeit des lebenden Gewebes zurückzuführen sei. Bei der subcutanen bezw. intramusculären Injection dagegen fehlt die starke Verdünnung im Blute; durch das Suprarenin selbst aber wird die Diffusion im Gewebe gehemmt, der wirksame Stoff kann demnach länger aufgespeichert bleiben. Freilich ist die Stärke der Dosis hierbei von besonderer Bedeutung; denn die Resorption wechselt mit ihr und dem Verdünnungsgrade.

Wie sind nun mit diesen Annahmen unsere erhobene Befunde zu vereinigen? Das erwähnte Verhalten vom Pulsdruckmaximum, Amplitude und Amplitudenfrequenzprodukt, bleibt nur für kurze Zeit zu beobachten. So different nun dieses sich bei subcutaner und intravenöser Injection auch erweist, beiden liegt meines Erachtens die gleiche Ursache zugrunde. Wir wissen, dass alle Reize, die den Körper treffen und die geeignet sind, Kreislaufsänderungen zu veranlassen, insofern als sie Pulsdruckschwankungen auslösen, nur vorübergehend wirken. Ich habe diese physiologisch bekannte und natürliche Erfahrung bei Gelegenheit früherer Studien wiederholt machen können: der Blutdruck ist für den Organismus eine gewisse Constante; nicht allein unter physiologischen Verhältnissen, selbst unter pathologischen Bedingungen hat dieser das Bestreben, durch Regulirung des gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnisses der den Blutdruck beherrschenden Faktoren diesen in den Grenzen der jeweils gegebenen Constante zu erhalten. Werden durch diese Reize vor allem die Gefässnerven getroffen, so erscheinen die raschen durch diese veranlassten Tonusschwankungen — die Gefässreflexe sind, wie bekannt, sehr passager — nicht wunderbar. Es ist nun aber aus den zahllosen Thierversuchen bekannt, dass sie in erster Linie die Druckschwankungen im Kreislauf hervorrufen, vor allem nach der Suprareninapplication. Wir gehen daher nicht fehl, wenn wir die rasch abklingende Reaction in unseren Experimenten darauf zurückführen. So sprechen wir also die beiden Momente zusammen als Ursache für die Flüchtigkeit der Kreislaufsbeeinflussung in unseren erwähnten Versuchen an: 1. die specifische Flüchtigkeit des Mittels an sich im Kreislaufe des Organismus bezw. seine rasche Zerstörbarkeit, 2. die Flüchtigkeit der Gefässreaction auf Reize überhaupt, zumal das Blut auch nach Abklingen der Vasoconstriction noch ziemlich viel wirksame Substanz enthalten kann. Die Pulsdruckschwankungen bezw. das Verhalten der Amplitude aber sind nur zu begreifen

aus der Art der Gefässbeeinflussung. So gelangt bei der intravenösen Injection das Gift mit einem Schlage in die Blutbahn; bei der staunenswerthen Vehemenz, mit dem dieses an und für sich im Organismus seine charakteristische Wirkung entfaltet, erscheint es natürlich, dass alle Gefässdistrikte bei der Geschwindigkeit des Blutumlaufs — das Blut ist in jedem Falle der Giftträger; in der Blutbahn selbst aber findet das Gift keinen anderen Ort der Erschöpfung als eben in dem Blute selbst — förmlich überrascht werden. Die Giftüberschüttung ist eine so plötzliche, dass ein Ausgleich nach den Gefässprovinzen, den wir sonst angestrebt sehen, nicht stattfinden kann: daher so gut wie gleichzeitig überall maximale Gefässverengerung — an der Peripherie aus der Qualität des Pulses zu erschliessen; die grosse Reactionsfähigkeit des splanchnischen Systems ist allgemein bekannt nnd in Sonderheit für das Suprarenin erwiesen (Oliver-Schäfer, Gottlieb u. v. A.); gleichzeitig wird auch das Herz zur verstärkten Schlagfolge angeregt, der Effect ist: die momentane positive Maximumschwankung und da diese, mit Ausnahme einer Beobachtung (1, 6), für deren abweichendes Verhalten nur die Dosis beschuldigt werden kann, die positive Minimumdruckschwankung, die auch geringgradig oder garnicht in die Erscheinung treten kann, in der Intensität stark überragt, so resultirt eine Amplitudenvergrösserung. Die ebenfalls augenblicklich auftretende Pulsverlangsamung ist nach Annahme der Autoren wohl als eine Vagusreizung anzusehen. Die von Andern auf der Höhe der Blutdrucksteigerung beobachtete Pulsbeschleunigung (Acceleransreizug Gottlieb, Gerhardt) habe auch ich wohl gesehen, sie ist in der flüchtigen Erscheinungen Kette wohl die flüchtigste; ich möchte sie als eine sehr acute Herzgiftwirkung deuten, die vom Herzen sofort bei nicht zu toxischer Dosis überwunden wird. Constanter und etwas länger während ist das andere Pulsphänomen: die Irregularität des Pulses. Ich finde dieselbe auffalenderweise in den Arbeiten kaum erwähnt und gewürdigt, sodass wir wohl etwas länger bei dieser Erscheinung verweilen dürfen. Ihre Entstehung zu deuten, ist nicht ganz einfach, zumal die Entstehung der Störungen der Herzrhythmik eine so verschiedenartige sein kann und ferner, da für diese unterschieden werden muss, ob sie hervorgegangen ist aus einer Störung des Herz- oder des Arterienpulses. Dies im menschlichen Experiment, ohne gleichzeitige graphische Registrirung von beiden zu analysiren, ist unmöglich. Wir können daher nur Vermuthungen

haben, nach dem, was über die Herzbewegung und ihre Störung experimentell bekannt und durch die klinische Beobachtung als Erfahrungsthatsache hinzunehmen ist. Uebrigens ist es nicht unwesentlich, welcher Lehre man folgen mag, der Hering'schen oder Engelmann'schen. Sehr naheliegend ist, als Ursache der Arhythmie auf der Höhe des Suprareninreizversuches die durch die Vasoconstriction vorwiegend bedingte Blutdrucksteigerung anzunehmen (bei der intravenösen Injection ist ja zweifellos der Blutdruck gesteigert), so dass im Sinne Hering's eine myoerethische Reizung vorläge.

Diese Erklärung reicht indess nicht aus für die nach der subcutanen bezw. intramusculären Injection sich zeigende Irregularität. Hierfür kommt entweder in Betracht: vorübergehende Contraction der Coronargefässe und dadurch bedingte Arhythmie — diese Annahme ist natürlich erst recht für die intravenös erzeugte möglich — oder die vorübergehende Vagusreizung; der Vagus soll nach den neueren Untersuchungen, insbesondere Dehio's (47), die Herzrhythmik stark beeinflussen können, in dem Sinne, als er die Contractionsreize im Herzen zu Irregularitäten transformirt. Die Erklärungsversuche gestalten sich also recht complicirt. Auf einen Punkt möchte ich indessen noch hingewiesen haben. Gifte der verschiedensten Art, in den Körper gebracht oder in ihm entstanden, bewirken unregelmässige Herzschlagfolge, eine klinisch feststehende Thatsache. Wenn wir nun, unbefriedigt von den gegebenen Analysen, auch die durch das Suprarenin erzeugte Irregularität einfach nur zu registriren geneigt wären, so darf doch nicht vergessen werden, dass wir dank der Gottlieb'schen Experimente einfachere Voraussetzungen besitzen. Wir brauchen gar nicht den Umweg der indirecten Reflexübertragung — diese liegt schliesslich doch in dem eben Auseinandergesetzten — zu beschreiten; wir wissen aus Gottlieb's Herzabschnürungsversuchen, dass die Herzganglienapparate die Reizempfänger für die Nebennierenextractwirkung sind; wenn also die automatischen Ganglien reizempfindlich quoad Herzwirkung sind, ist es dann nicht ungezwungener, anzunehmen, dass das Suprarenin, gleichviel auf welchem Wege es in den Körper gebracht wird, primär die Automatie zu ändern im Stande ist? Wir gewännen so die einheitlichere Auffassung, zu der ich nicht ohne Grund neigen möchte: für die verschiedenartige Application schwankt das Verhalten der Pulsdrucke wie der absolute mittlere Blutdruck; ferner sah ich

Pulsirregularitäten nach Suprareninverabreichung noch bestehen, wo die übrigen Kreislaufphänomene bereits abgeklungen waren, so dass man darin fast eine Giftverankerung in dem Nervenapparat erblicken möchte, zu welcher Hypothese wir auch hinsichtlich der Uteruswirkung, was vorausgesagt sein soll, gedrängt werden.

Eine ungezwungene Analyse der Pulsdruckverhältnisse nach subcutan-intramusculärer Injection können wir nicht geben. Wir erblicken in den festgestellten Befunden ein ausserordentlich zweckmässiges Verhalten, das für unsere therapeutischen Bestrebungen, wie aus dem rein klinischen Theil erhellt, nicht ohne Belang bleiben durfte. Unsere Befunde sind im Princip eine Bestätigung der Pick'schen Thierexperimente.

Eine Reihe von Autoren aber sah nach subcutaner Injection überhaupt bezüglich des Kreislaufs keine Allgemeinerscheinungen, andere, wie More und Purinton, sahen ausgesprochene Blutdrucksteigerung bei minimalen Dosen, deren Steigerung ohne Wirkung blieb; auch Gerhardt fand, wenn auch nur geringfügige, Blutdrucksteigerungen. Die wenigen Kreislaufuntersuchungen am Menschen, die für Suprarenin vorliegen, ergaben ebenfalls Blutdrucksteigerung, so Thies (46) mittelst des Riva-Rocci'schen Sphygmomanometers nach subcutaner Injection von 1 mg einer Lösung 1 : 2000 und Luniatschek, der bei Injection sehr geringer Dosen zur Localanästhesie bei Zahnextractionen Steigerungen von 20—25 mm Hg (Gärtner's Tonometer) feststellte (3—10 Tropfen einer Lösung 1 : 1000). Diese Beobachtungen widersprechen meinen Befunden. Es ist ja möglich, dass mit hohen Dosen, wie sie Thies anwandte, die mir aber nicht unbedenklich scheinen, exquisite Steigerung des Maximaldrucks zu erzielen ist (mit diesem sind nämlich die sogenannten Blutdruckwerthe der erwähnten Apparate identisch) oder dass er besonders suprareninempfindliche Versuchspersonen benutzte.

Der Frage, in wie weit aus unseren tonometrischen Ergebnissen mit dem v. Recklinghausen'schen Apparate Schlussfolgerungen auf die Aenderung der Kreislaufsarbeit (Schlagvolumen, Strömungsgeschwindigkeit des Blutes etc.) unter der Suprarenineinwirkung gezogen werden können, bin ich mit Bedacht vorläufig nicht nachgegangen, weil dieses Mittel den Tonus der Gefässe im Einzelfalle so schwer übersehbar beeinflusst. v. Recklinghausen hat selbst auf die schwierige Beurtheilung in dieser Beziehung hingewiesen, die aus dem Einfluss der Tonusschwankung der Gefässe und der

daraus resultirenden Schwankung der relativen Inhaltszunahme (v. Recklinghausen's „Weitbarkeit der Gefässe“) erwachsen kann.

Wohl aber ist aus unseren Befunden der Schluss zu ziehen, dass von den beiden geprüften Applicationsarten die intravenöse Einverleibung für therapeutische Zwecke nicht in Betracht kommt. Die Wirkung ist zu flüchtig und die flüchtige Wirkung kann nach der Art ihrer Entstehung bei der Verwendung zu hämostatischen Zwecken nur das Gegentheil des Gewollten haben. Dazu kommt aber noch, dass der intravenösen Injection eine gewisse Gefahr (toxische Nebenerscheinungen) anhängt, wegen der Bedeutung der individuell verschiedenen Reaction und der davon abhängigen schweren Dosirbarkeit. Ich möchte auch auf die Gefahr deshalb hinweisen, weil von Gottlieb beim Herzshok bei drohendem Chloroformtod intravenöse Extractinjectionen seiner Zeit auf Grund der bekannten Untersuchungen empfohlen wurden. So gross der Nutzen im Einzelfall zweifellos sein kann, so ist unter Umständen ein plötzliches Unterliegen der Herzthätigkeit zu befürchten; das Herz könnte förmlich „zu Tode gepeitscht“ werden, der Impuls könnte für dasselbe zu stark sein, und das Herz könnte dem plötzlichen Widerstand durch die momentane universelle maximale Vasoconstriction nicht gewachsen sein. Gerhardt hat denn auch zweimal bei geschwächtem Herzen acuten Herzstillstand eintreten sehen, ohne dass er grössere Dosen verwendet hätte. Aus den gleichen Gründen möchte ich auch nicht die für derartige Fälle von Schäfer empfohlene „intracardiale“ Einspritzung befürworten. Mir scheint, wie sich mir das auch aus dem oben mitgetheilten Fall von „cardiomusculärer“ Suprarenininjection bestätigt hat, dieser Injectionsmodus zu erwähntem Zwecke vorzuziehen zu sein. Die intramusculäre Injection dagegen hat bei entsprechender Dosirung keinerlei schädigende Allgemein- bezw. Kreislaufswirkungen.

Mit wenigen Worten haben wir noch der allgemeinen subjectiven Erscheinungen zu gedenken, die als toxische Nebenwirkungen bei der intravenösen Injection allein auftraten, und dieselben zu analysiren zu suchen. Die Blässe des Gesichts und besonders der Lippen, ein sehr frühzeitig auftretendes toxisches Symptom, möchte ich auf die Vasoconstriction der betreffenden Gefässbezirke; auf die der Hirngefässe das leere Gefühl im Kopf, den Schwindel, den Brechreiz und das Würgen nach Analogie des anämischen Erbrechens beziehen. Es sind die Hirngefässe keines-

wegs gegen Nebennierenextract refractär, wie Velich und Spina ursprünglich annahmen, was übrigens nach den zahlreichen und sehr interessanten Arbeiten und Thierexperimenten bereits widerlegt werden konnte. Die Annahme von Biedl und Reiner allerdings, dass die Vasoconstriction nur bei directer Einführung in die Gehirngefässe zu Stande käme, steht nicht mit unseren Beobachtungen in Einklang; auch bei Einführung in den allgemeinen Kreislauf tritt sie nach unseren Wahrnehmungen auf. Nach Abklingen des allerdings kurzen Gefässkrampfes aber tritt die Congestion des Kopfes ein (1, 6), die über eine Viertelstunde vorhält, zunächst bei hartem gespannten Radialpuls, dann bei entspanntem weichen Gefässrohr; dies ist wohl so zu deuten, dass das Blut aus dem stärker contrahirten Gefässgebiete, dem Splanchnicussystem vor Allem, in die Peripherie getrieben wird, dass also die Contraction der Bauchgefässe passive periphere Gefässerweiterung bedingt. Diese Annahme stimmt mit den Ergebnissen der Gottlieb-Magnus'schen Arbeit über die Wirkung der Digitaliskörper überein: Vasodilatation der Hirngefässe bei starker splanchnischer Vasoconstriction. Ferner sah Gerhardt bei Injection von Suprarenin in die Gefässbahn active Contraction der Netzhautgefässe, der eine Vasodilatation daselbst folgte.

Das in einem Falle (1, 9) beobachtete Frostgefühl erklärt sich aus der augenblicklichen allgemeinen Gefässcontraction; dadurch wird die Wärmeregulirung momentan gestört, an der vor Allem die Hautgefässe mit der Wärmeabgabe betheiligt sind. Es liegen die Verhältnisse ähnlich denen bei augenblicklicher Erhöhung der Eigenwärme, woraus das Frostgefühl, in markanteren Fällen der Schüttelfrost resultirt.

Das Gefühl der Herzpalpitation mit der consecutiven Präcordialangst und allgemeinen Unruhe basirt zum Theil auf den gesteigerten Herzcontractionen — thatsächlich lässt sich ein Pochen und Hämmern des Herzens wahrnehmen —; die Herzangst, die hier natürlich ohne ihre häufige Ursache, der Dyspnoe, verlief, ging zweifellos vom Herzen aus. Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich mir dieses Phänomen aus der heftigen Vasoconstriction der Coronararterien erkläre: ich möchte das Bild als eine acute und künstlich hervorgerufene „Angina pectoris" bezeichnen. Die Gefahr der Herzschwäche ist bei derartigen Versuchen ausserordentlich gross; denn dem Herzen wird ja augenblicklich die Blutzufuhr erheblich eingeengt. Der letzten Ursache der Sen-

sation sind wir durch unsere neue und eigenartige Beobachtung nicht näher gerückt: ist es der acute Blutmangel oder der Gefässkrampf, was die Schmerzsensation verschuldet? Wir können das nicht entscheiden. Vielleicht kommt der acuten Ernährungsstörung des sensiblen Herznervenapparates der wesentlichere Antheil zu. Jedenfalls aber erhellt aus dieser Analyse der Beobachtung die Bedeutung des Suprarenins als eines heftigen Gefässgiftes aufs neue und nachdrücklichste. Eine Athmungsbeeinflussung — Verlangsamung und Abflachung der Athmung — sahen wir bei der intravenösen Injection als toxische Erscheinung nicht, wiewohl sie im Thierexperiment nie vermisst wurde; selbstverständlich auch nicht nach der subcutanen Injection, wie es Thies berichtet. Ich kann mir die Differenz der Beobachtungen nur aus der Verschiedenheit der Dosirungen erklären, die ich, wie gesagt, sehr vorsichtig übte.

Auch eine mögliche schädliche Einwirkung wiederholter kleiner Dosen konnte ich niemals constatiren; dazu sind wiederum in toto grössere Dosen erforderlich, was Boinet's Veröffentlichung beweist, der bei subcutaner Injection von 0,0003 g in 2 Fällen von Addison'scher Krankheit acut den Tod eintreten sah; höchst wahrscheinlich fällt der Krankheitsart auch ein Theil der Schuld an dem unglücklichen Ausgange zu.

Fassen wir die Resultate unserer Untersuchungen hinsichtlich der Dosis, der Applicationsart und der durch sie veranlassten Allgemeinwirkung zusammen, so ist zu sagen:

Zum Studium der Allgemeinwirkung des Suprarenins eignen sich die Injectionsmethoden: die subcutane schlecht, besser die intramusculäre, am besten die intravenöse. Die subcutane bzw. intramusculäre therapeutische Einzeldosis beträgt 0,1 mg, ihre Maximaldosis 0,3 mg; für die intravenöse: 0,01 mg bzw. 0,02 mg; letztere kann bei einzelnen Individuen schon sehr toxisch sein. Als Indicator für die Erkennung der Allgemeinwirkung hat sich die v. Recklinghausen'sche tonometrische Messung sehr bewährt; sie ermöglicht rasches, exactes, schonendes Arbeiten und bietet für die Analyse der Resultate eine sichere Basis. Fast constant ist die Erscheinung bei der intramusculären Injection: Abfallen des maximalen Pulsdruckes, der Amplitude und des Amplitudenfrequenzproductes; das Verhalten des Minimaldruckes schwankt (er kann stationär bleiben, um weniges ansteigen oder sinken). Nie traten bei dieser Application Nebenerscheinungen auf.

Der Puls wird nach der Injection gespannter, verlangsamt und meistens irregulär.

Bei der intravenösen Injection besteht folgendes Verhalten: plötzliche positive Schwankungen von maximalem Pulsdruck, Amplitude und Amplitudenfrequenzproduct; der minimale Pulsdruck auch zumeist, indess geringgradig ansteigend, gelegentlich refractär. Wo immer derartige Befunde sich ergeben, muss daran gedacht werden, dass das Suprarenin unmittelbar in den Kreislauf gelangte. Die Pulsphänomene sind hier besonders ausgeprägt. Die intravenöse Injection erzeugt gefährliche (toxische) Nebenwirkungen.

Allen Kreislaufserscheinungen nach Suprarenineinverleibungen ist die Flüchtigkeit eigenthümlich; dies gilt ganz besonders für die intravenöse. Die Flüchtigkeit ist bedingt durch die leichte Zerstörbarkeit des Mittels im Organismus an und für sich und die Flüchtigkeit der Gefässphänomene (Vasoconstriction) überhaupt, wodurch die Kreislaufserscheinungen im Wesentlichen zu Stande kommen; indessen ist auch das Herz selbst an den letzteren mitbetheiligt.

Aus der verschiedenartigen Beeinflussung der beiden Componenten lassen sich die toxischen Erscheinungen erklären.

Therapeutisch gangbare Applicationswege sind: nur die subcutane bezw. die intramusculäre Injection. Die intravenöse ist in diesem Sinne strikte zu verwerfen; in den Fällen, wofür diese bisher am Menschen empfohlen wurde, (Herzshok, Chloroformsynkope) ist — auch statt der intracardialen — die cardio-musculäre ebenso sicher und ungefährlicher.

II. Klinischer Theil.

A. Die für die geburtshülfliche Therapie in Betracht kommenden Applicationsarten; Dosirung.

Nach Erledigung der Vorfragen konnten wir nunmehr Versuche aufnehmen, das Suprarenin in der klinischen Geburtshülfe auszuwerthen. Die Fragestellung war nach der Kenntniss der thierexperimentellen Befunde und den Ergebnissen unserer experimentellen Untersuchung am nichtgraviden und kreissenden Uterus so zu präcisiren: wie verhält sich der gravide menschliche Uterus, wie die Gebärmutter in der Nachgeburtsperiode, wie der puerperale Uterus gegenüber dem Suprareninreiz?

Von den Applicationsarten kam als unbedenklich in Betracht die subcutane Injection. Diese hatten wir beim Studium der Allgemeinwirkungen als rationellen Einführungsweg in den Organismus kennen gelernt. Es war nun sehr fraglich, ob mit dieser Methode eine uterine Wirkung zu erzielen wäre. Da tausendfältig bewiesen war, dass in erster Linie eine locale Wirkung durch das Suprarenin, wo immer es angewandt wird, zu erzielen ist und diese sich örtlich am kräftigsten zu entfalten vermag, sobald es Angriffspunkte findet, so überlegte ich mir die Wege, die für eine locale Einverleibung des Mittels in den Uterus zu gehen möglich wären. Diese waren: 1. die intrauterine Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung, der Suprarenin zugesetzt ist (für den puerperalen Uterus). 2. Die Injection in die Portio vaginalis. 3. Die directe parenchymatöse Injection in den graviden bezw. puerperalen Uterus oder, wie ich sie nenne, die „percutane utero-musculäre Injection".

Gegen die intrauterine Anwendung bestanden von vornherein Bedenken. In der Praxis und innerhalb der Nachgeburtsperiode hatte sich ihrer, wie schon erwähnt, nur Cramer (5) bedient, der aber das „Adrenalin" bei Blutungen in der Nachgeburtsperiode nicht empfahl, da hier die Verhältnisse anders lägen wie bei der Anämisirung von Schleimhautcapillaren. Wenn sich auch gegen diese Argumentation mancherlei einwenden liesse, — Nebennierenpräparate wirken auf jede Sorte von Gefässen, also auch auf die klaffenden der Placentarstelle und ist es erst resorbirt, so vermag es nicht nur locale, sondern auch allgemeine Gefässreaction auszulösen, — meine Bedenken, die ich schon anderwärts äusserte, lagen nach einer ganz anderen Richtung: „die grosse Wundfläche des puerperalen Uterus bedinge eine besondere Intoxicationsgefahr. Die Höhe der zu wählenden Dosis könnte indes wohl derartige Schädlichkeiten verhüten." Meine Erfahrungen aus eigener Prüfung der intrauterinen Application sind heute folgende: es lässt sich das Suprarenin auch für diese exact dosiren, trotzdem aber bleibt sie irrationell. In Folge der Spülung und des ausfliessenden Blutes kann nur wenig wirksame Substanz in den Organismus gelangen. Ich habe daher aus dieser meiner Beobachtung am puerperalen Uterus (100 ccm körperwarme physiologische Kochsalzlösung mit 1,0 Suprarenin $^1/_{1000}$ unter mässigem Druck das Cavum berieselnd) das intrauterine Spülverfahren nicht auszubauen unternommen; wenn überhaupt eine Wirkung sich zeigte, so war die Uteruscontraction

eine vorübergehende. Den bekannten reinen Effect einer intrauterinen Spülung hatte ich durch die gewählte kleine Menge des Lösungsmittels sowie den Wärmegrad auszuschalten gesucht. Für den, der zur Bekämpfung einer Nachgeburtsblutung zu intrauteriner Behandlung schreiten muss, käme eher in Betracht, mit Suprareningaze[1]) zu tamponiren; man hat dann wohl den Reizeffect des Suprarenins vielleicht constanter plus dem der Tamponade. Die Gaze enthält die wirksame Substanz trocken, so dass die Intoxicationsgefahr fast unmöglich sei. Ich selbst besitze in dieser Hinsicht keine eigene Erfahrung, da mir die anderen noch zu besprechenden Methoden sehr gute Resultate ergeben hatten. Doch glaube ich nicht, dass sich Intoxicationserscheinungen vermeiden lassen: die Gaze, die das Suprarenin in einer Concentration 1 : 1000 enthält, bleibt sehr lange mit der Uterusplacentarwunde in Berührung und es sind meines Erachtens Vergiftungserscheinungen theoretisch nicht auszuschliessen — eine Concentration 1 : 1000 ist für eine Wunde zu hoch dosirt —; freilich wird viel der wirksamen Substanz durch die Berührung mit Blut, die sicher eintritt, zerstört. Diese Ueberlegungen zeigen das Unzweckmässige derartiger Anwendung: entweder die Resorptionsmenge ist überhaupt nicht dosirbar, oder sie setzt in unmittelbarer Berührung mit den offenen Blutgefässen bei einer Ueberdosirung Vergiftungserscheinungen oder die Suprareninwirkung wird durch das Blut bezw. seinen Sauerstoffgehalt aufgehoben.[2])

Bleiben also noch die Methoden der parenchymatösen Injectionen entweder in die Portio vaginalis oder percutan in die Corpussubstanz.

Der Weg der Portioinjicirung ist bereits in der Gynäkologie mehrfach beschritten worden, so zur Anämisirung der Portio vaginalis bei Probeexcisionen (B. Müller), zur Abtragung der Portio (Flatau), bei Emmet'scher Operation (Phänomenoff); diesen Autoren wurde so blutleeres Operiren möglich. B. Müller

---

1) Derartige Gaze wird von Max Arnold in Chemnitz nach Angabe von B. Müller-Hamburg hergestellt.

2) Auf etwas Technisches muss ich für den erörterten Fall noch eingehen: die Suprareningaze wird nur in schmalen kleinen Streifchen fabricirt; man benöthigt also zur Tamponade vieler Streifchen — Gefahr der Ueberdosierung; dann ist auch das Gazepräparat teuer. Allerdings kann man diesen letzteren Nachtheil dadurch umgehen, dass man nur ein Streifchen benutzt und die Haupttamponade durch sterile Gaze ergänzt.

LANE LIBRARY

erzielte bei uterinen Blutungen (hämorrhagische Endometritis) durch diese Art der intramusculären Injection (0,00005 bis 0,0001), ohne Intoxicationszeichen, eine 12—14 Stunden währende blutstillende Wirkung; durch systematische Fortsetzung der Injectionen sei er auch der stärksten Blutungen Herr geworden. Gerade dieser Autor hebt hervor, dass die Portio für die Zwecke der Anämisirung keine besonders grosse Gefahr in sich schlösse; die maximale Einzeldosis konnte er auf 0,0002 festsetzen. Ich kann mich dieser Ansicht nicht anschliessen; es besteht wie bei jeder parenchymatösen Injection auch hier die Möglichkeit, ein Gefäss zu treffen (Fall Benz) und so die Nebenwirkung der unmittelbar intravenösen Injection zu erhalten.

Das Resultat, das ich durch Einspritzung von Suprarenin in die Muskelsubstanz beim Kaiserschnitt erzielte, veranlasste mich, einen neuen Weg zu gehen, nämlich das Mittel durch die Bauchdecken hindurch in die Corpuswand einzuspritzen. Wollte ich diesen zu einem methodischen ausbauen, so war zu untersuchen, wie die anatomischen Voraussetzungen für ein derartiges Vorgehen waren.

Nach der Geburt der Frucht liegt der Uterus in der Mehrzahl der Fälle unmittelbar der vorderen Bauchwand an, in Anteversio-Flexiohaltung; vielleicht ist er im einen oder andern Fall extramedian gestellt. Eine zum Zwecke der Injection in der Medianlinie eingeführte Punctionsnadel durchdringt folgende Schichten: Bauchhaut, Unterhautzellgewebe, Linea alba — diese ist aber als Aponeurose der breiten Bauchmuskeln, durch die Vergrösserung der Bauchhöhle in der Gravidität, zur physiologischen Rectusdiastase verbreitert —, die von der Linea Douglasii abwärts innig mit dem Peritoneum verbundene Fascia transversa, das Peritoneum selbst. Für Nebenverletzungen kommen beim Einstechen in der Medianlinie — Nabel bis oberer Rand der Symphyse — in Betracht: das Ligamentum umbilicale medium, für die unter dem Nabel erfolgende Injection auch die Ligamenta umbilicalia lateralia; diese haben aber in dieser Hinsicht keine Bedeutung, da sie völlig obliterirte Stränge darstellen. Ferner Darmschlingen und endlich die Harnblase. Studirt man die topographischen Verhältnisse nach den uns vorliegenden Atlanten und Beschreibungen von Gefrierschnitten durch die Leichen gravider und frisch entbundener Frauen und berücksichtigt man diesen Punkt an der Lebenden — und ich habe diesen Verhältnissen seit dem letzten

halben Jahre meine vollste Aufmerksamkeit zugewandt — so lässt sich Folgendes feststellen: Es ist den Darmschlingen vollste Beachtung zu schenken; sie können zweifellos zwischen vordere Bauchwand und Uterus besonders bei Vielgebärenden gelangen, die äusserst schlaffe Bauchdecken haben und deren Halteapparat des Uterus derart erschlafft ist, dass die Gebärmutter zurücksinkt und unmittelbar auf der Wirbelsäule ruht. Diesen Zustand habe ich wiederholt bei der Gebärenden wie Entbundenen gesehen. Und diese Fälle stellen auch das Hauptcontingent der Wehenschwäche und Atonien. Bei Nulliparen ist diese Abweichung selten [Waldeyer (53)]. In solchen extremen Fällen sieht man schon auf grosse Entfernung die Peristaltik der Darmschlingen, die sich auf den papierdünnen Bauchdecken vor dem Uterus abzeichnet; in minder ausgesprochenen Fällen lassen sich die Intestina palpatorisch oder percutorisch erkennen und darum vermeiden. In der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle aber sind vom Fundus uteri bis zum unteren Uterinsegment keine Darmschlingen zu finden: die vordere Corpuswand liegt dem parietalen Blatt des Peritoneums der Bauchwand dicht an; durch die Anteflexionshaltung werden vom Fundus uteri bezw. obersten Abschnitt der vorderen Corpusfläche die Därme förmlich ventilartig zurückgehalten und nach oben, zwerchfellwärts, abgedrängt; hat die Placenta vollends vorderen Corpuswandsitz, so besteht in der erörterten Hinsicht ein completer Abschluss (vergl. W. Braune's topographisch-anatomischen Atlas, Tab. C.). Im Zustande vorgeschrittener Gravidität besteht eo ipso dieser Abschluss. Ja, auch noch während der ersten 4—5 Tage des Wochenbettes besteht darin kein abweichendes Verhalten, abgesehen natürlich von den erwähnten Zuständen stärkster Erschlaffung von Bauchdecken und Uterushalteapparat (vergl. Barbour, „The anatomy of labour". Tab. XXVI, Fig. 4, 8, 9).

Was nun die möglichen Nebenverletzungen der Blase anbelangt, so ist diese Gefahr eine sehr geringe, wenn man nur bei der parenchymatösen Injection auf deren vorherige Entleerung geachtet hat. Die Blase zieht sich dann hinter die Symphyse zurück oder, thut sie dies im einen oder andern Fall nicht, wird sie auf der Symphyse ruhen, so ist sie, „unmittelbar unten und vorn der Uterinwand anliegend, und ihre obere hintere Wand durch die Gebärmuttter flach eingedrückt" (Waldeyer); jedenfalls ist die Blase dadurch, was unsere Gesichtspunkte angeht, in einer völlig geschützten Position.

Meine Untersuchungen an der Lebenden haben mich nun, unter Berücksichtigung der topographischen Anatomie der Gefrierschnitte, eine Injectionsstelle für die percutane uteromusculäre Injection ausfindig machen lassen, die alle möglichen Nebenverletzungen vermeiden lässt. Diese ist gelegen am Schnittpunkt der Verbindungslinie von Nabel und Mitte des oberen Symphysenrandes (schlechtweg Linea alba) und einer 2—3 Finger (4—5 cm) breit unter der Nabelhorizontale gelegten Linie, die letzterer parallel läuft. Hat man die Anomalie der sehr schlaffen Bauchdecken und des rückwärts gesunkenen Uterus, so hat man nur den Fundus kegelkugelartig zu umfassen und den Uterus den gespannt gehaltenen Bauchdecken anzudrücken; in diesen Fällen — aber auch bei normalen anatomischen Voraussetzungen des puerperalen Situs — hat man die Gebärmutter fest und fast unmittelbar in der Hand und die Bauchdecken (Haut, Fascien-Aponeurose, Peritoneum) sind nur eine dünne aufliegende Decke. Die Methodik der Injection gestaltet sich also folgendermaassen: Nachdem man sich überzeugt hat, dass die Blase leer ist, umfasst man mit der linken Hand den Fundus uteri, drängt ihn gegen die vordere Bauchwand an, die physiologische Anteflexio so verstärkend, und sticht die Canüle, die der gefüllten und völlig luftentleerten Pravaz- (Record-) Spritze aufsitzt, 2 Finger breit unter dem Nabel in der Medianlinie, Linea alba bezw. Mitte einer vorhandenen Rectusdiastase, durch die Bauchdecken in die Uterussubstanz ein.

Sofort merkt man einen Unterschied in der Consistenz, sobald die Nadel in den Uterusmuskel eindringt; war, wie bei Atonien oder leichtern Erschlaffungszuständen des Uterus, der Muskel nicht oder schlecht contrahirt, so hat man vor dem Einstechen durch Massage eine festere Consistenz herbeizuführen gesucht, um den Unterschied zwischen der der Bauchdecken und des Uterus besser beim Einführen der Nadel zu empfinden. Natürlich hat man, falls die Injection innerhalb der Nachgeburtsperiode ausgeführt werden muss, auch auf die Erkennung des Placentarsitzes die dafür bekannten Symptome zu beachten; doch ist dies nicht immer möglich. Führt man aber die Canüle nicht zu tief in die Uterussubstanz ein, so können daraus resultirende Nebenerscheinungen (identisch mit den durch intravenöse Injection ausgelösten) vermieden werden. In den Fällen grösster Noth, wo der Uterus auf den mechanischen Reiz der Massage nicht ansprach, wird man ausnahmsweise auch bei schlaffer Gebärmutter injiciren können.

Allerdings involvirt das gewisse Gefahren, die ich später ebenso wie die Art, sie zu vermeiden, auseinandersetzen werde. Zu den percutanen uteromusculären Injectionen benützte ich eine besonders feine Canüle von 8,5 cm Länge und einer 1 mm betragenden Lichtung, wie sie beispielsweise auch zu Hirnpunctionen benutzt wird (Grund). Künftig möchte ich indessen doch eine weniger lange Canüle von ca. 6—7 cm Länge bevorzugen; die bisher von mir gebrauchte Canüle ist bei der Injection etwas biegsam, so dass man Vorsicht vor dem Durchbrechen gebrauchen musste. Durch die vorzuschlagende Kürzung gewinnt die injicirende Hand eine grössere Sicherheit. Auf eine grössere Tiefe wie 1,5 cm (Maximum!) durch Bauchdecken plus Uterussubstanz für gewöhnliche Verhältnisse mit der Canüle einzudringen, ist zu widerrathen, weil man sonst den venösen Sinus und dem Cavum uteri zu nahe kommt; ich werde später diese Mahnung begründen. Uebrigens lässt sich bei dem verschiedenen Fettreichthum der Bauchdecken der einzelnen Individuen, der verschiedenartig ausgebildeten Structur der Gebärmutterwand und der Veränderung ihrer Elemente in der Gravidität (v. Rosthorn) eine bestimmte Standardzahl nicht geben. Das Gefühl, die Beobachtung des Consistenzunterschiedes entscheiden wie oben auseinandergesetzt; sobald die Canüle sich im Muskel befindet, soll man nur dann und sehr vorsichtig etwas tiefer eindringen, wenn sich dem Injectionsdruck ein Widerstand bemerkbar macht. Von einer centimetrischen Graduirung der Injectionscanüle habe ich mit Bedacht Abstand genommen. Der Injectionsdruck sei nicht brüsk. Während der Injection muss man, für die allgemeine Praxis, das Verhalten des Pulses statt der tonometrischen Messung exact beobachten lassen, ebenso auf das Allgemeinbefinden und das Gesicht (Lippen) achten. Auch dafür später die Begründung. Die Einzeldosis schwankte zwischen 0,00002 und 0,0001.

B. Erörterung der specifischen Uteruswirkung bei den verschiedenen Applicationsarten.

In weitaus den meisten Fällen meiner klinischen Untersuchungen habe ich das Suprarenin subcutan-intramusculär applicirt und, nachdem ich mich dabei von einer specifischen Uteruswirkung in einigen Vorversuchen überzeugt hatte, diese unter gleichzeitiger tonometrischer Controle studirt. Was die Einwirkung auf das Pulsdruckverhalten, die Amplitude, Pulsfrequenz und Puls-

qualität anbelangt, so war das gleiche Verhalten zu beobachten wie in den Vorversuchen. Die beigegebenen Curven zeigen meine Befunde. (Ausnahmen 2, 2; 5, 2.) Auch die Dosirung war die gleiche (0,0001 bzw. Maximaldosis 0,0003).

Es ist nun hervorzuheben, dass in allen Fällen der intramusculären Suprarenininjection eine zweifellose Uteruswirkung zu constatiren war. Es liegt also hier die zum ersten Male festgestellte Thatsache vor, dass das Suprarenin, das ein vorwiegend local wirkendes Medicament darstellt, bei subcutan-intramusculären Injectionen eine Fernwirkung zu äussern im Stande ist; man gewinnt hier den Eindruck, als ob der Uterus, innerhalb der Gestationsperiode, auf das Suprarenin abgestimmte Centren besässe.

Für die intravenöse Injection konnten ähnliche Erscheinungen im Thierexperiment von verschiedenen Forschern festgestellt werden (Lewandowsky, Arrectores pilorum; Langley, Secretion verschiedener Drüsen). Der Verlauf der Uteruswirkung war so, dass entweder sofort oder nach Secunden bis Minuten, spätestens nach 10 Minuten, zweifellose intensive Uteruscontractionen von verschieden langer Dauer auftraten, dass die Frequenz und Contractionssteigerung über längere Zeit (Stunden) sich äusserten, oder dass eine gesteigerte Uterusmuskelerregbarkeit resultirte. Wir müssen diesen Befund als eine sehr interessante biologische Erscheinung auffassen.

Welche Vorstellung haben wir uns von ihrem Zustandekommen zu machen? Folgte man der oben erörterten Kurdinowski'schen Anschauung, die Uteruscontraction sei im Wesentlichen durch die Vasoconstriction ihrer Gefässe bedingt, so hätte die Erklärung unserer Beobachtungen keinerlei Schwierigkeit: es läge darin dann wirklich nichts Specifisches für den Uterus, sondern das allgemeine Gefässphänomen trete nur in einer besonderen Form bzw. mit bestimmten Begleiterscheinungen auf — vorausgesetzt, dass die Wirkung auf die Uteruscontractionen eine ebenso flüchtige wäre wie die Gefässerscheinung. Dies trifft aber, wie unsere klinischen Beobachtungen lehren, nicht zu. Die Uteruswirkung ist die stabilere; ebensowenig kann Kurdinowski's „reflectorische Reaction" die Ursache abgeben. Dieser Autor bezieht, besonders nach subcutanen Injectionen, die auftretenden Contractionen, erkenntlich an den Wellen seiner Curven, auf die mit der Injection verbundenen Schmerzempfindungen, die reflectorisch jene Erscheinungen veranlassen sollen. Wir werden zu der Auffassung

gedrängt, dass im Uterus eine specifische Giftbindung stattfindet, und zwar im Nervenapparat; denn sonst wäre nicht verständlich, warum die Suprareninwirkung gerade sich in der specifischen Weise an dem in der Gestationsperiode stehenden Uterus, dessen Erregbarkeit ausser allem Zweifel ist, manifestirt. Es besteht anscheinend eine gewisse „Avidität" für das Gift. Die Steigerung und Dauer der gesteigerten Erregbarkeit sprechen für eine Verankerung des Giftes. Da ich selbst kein Mittel des Beweises beibringen kann, haben wir Umschau in der Literatur zu halten nach Stützpunkten für diese unsere Ansicht. Diese sehe ich in den Meyerschen Experimenten: es war ihm durch eine besondere Versuchsanordnung (Gefässstreifenzwillingspräparat) quantitatives Arbeiten möglich. Zunächst konnte auf diese Weise die „Auswaschbarkeit" des Adrenalins nachgewiesen werden; ein solches wiederholt ausgewaschenes Präparat liess sich dem Adrenalinreiz ebenso oft wieder unterstellen.

Beweisender aber scheint mir das Ergebniss des folgenden Versuches. Es liess sich mit „ausgewaschenem" Adrenalin bei einem zweiten Präparate typische Adrenalinreizung hervorrufen. Zwar war die in die Auswaschungslösung übergegangene Adrenalinmenge, nach der Contractionshöhe beurtheilt, gering; es konnte wahrscheinlich gemacht werden, dass eben geringe Mengen von Adrenalin gebunden wurden.

Auch Läwen hatte diese „elective Aufnahmefähigkeit" für Zellen der Gefässwand (glatte Muskelzellen) zur Erklärung der peripheren Gefässwirkung des Suprarenins annehmen müssen; die Zahl der für das Gift aufnahmefähigen Zellen bestimmt die Grösse der Giftaufnahme.

Unter Zugrundelegen dieser unserer Anschauung wird auch die Wirkung der percutanen uteromusculären Injection verständlicher. Der Ausschlag ist ein viel gewaltigerer, ein momentaner; es tritt, ganz so wie ich es in meinem Kaiserschnittfall mit blossem Auge beobachtete, eine hochgradige Contraction ein: der Uterus ist steinhart. Die intensive, der Injection „schlagartig" folgende Contraction klingt ab, aber der Tonus bleibt für die nächsten Stunden gesteigert. Und wenn sich nach uteromusculärer Injection diese intensiven Contractionen nicht von selbst in gewissen Zwischenräumen folgen, was indes meist der Fall ist, so bedarf es nur des minimalsten Reizes, um die gleiche Erscheinung sofort auszulösen. Gewiss ist der Einwand möglich, dass schon durch das Einstechen

der Nadel, die Injection einer anisotonischen Lösung ein Reiz für den Uterus gesetzt wird; diese mögen zur Verstärkung der Contraction ihr Theil beitragen. Die Intensität, die Dauer und die Frequenz der ausgelösten Contractionen aber können nur auf die locale parenchymatöse Einverleibung des Suprarenins in den Uterus bezogen werden. Auch hier sprechen die Beobachtungen für eine festere Bindung des Giftes. Der einwandsfreie Beweis hierfür könnte durch die Uebertragung des Meyer'schen Zwillingspräparatversuches auf den Uterus erbracht werden.

Interessant erscheinen nun die Unterschiede der Uterusreaction nach den verschiedenen Orten der parenchymatösen Injection. Die schwächsten Wirkungen liessen sich am Uterus bei Injection in die Portio erzielen, die besten, je näher die Stellen dem Fundus und den Ligamentansätzen lagen; das gilt in gleicher Weise für den puerperalen wie nicht puerperalen Uterus allerdings mit der Einschränkung, dass die Reizeffecte in ersterem Zustande prägnanter sind.

Da die eingehenden anatomischen Arbeiten über das Nervensystem [v. Herff, Labhardt, Roith (58) etc.] der letzten Jahre ergeben haben, dass das Corpus uteri frei von Ganglien ist, die Cervix nur in ihrer äusseren Peripherie Ganglienzellen besitzt, so werden wir durch unsere Versuche der directen parenchymatösen Injection zu folgender Auffassung veranlasst, bei der Voraussetzung, dass das Suprarenin einen neurogenen Angriff nimmt (s. früher): Es werden wohl Nervenfasern durch das Suprarenin in der Uterussubstanz gereizt, und, wie ich annehmen möchte, ein postganglionärer Axonreflex ausgelöst; die erhebliche Ausbreitung der Erregung müsste durch das Uebereinandergreifen von postganglionären Fasern erklärt werden. Da nun nach unseren Befunden die Suprareninerregbarkeit umso besser ist, je mehr sie im Corpus bezw. den Hörnern provocirt wird, so kann daraus der Rückschluss gezogen werden, da das intramurale Gangliensystem anatomisch völlig unbegründet ist, dass in diesen Bezirken eine besonders feine Fasernverzweigung stattfindet oder deren Erregbar-. barkeit mit der Entfernung von der pheripheren Nervenzelle wächst Freilich auch hierfür fehlt die anatomische Grundlage; indessen kommt ihr allein auch nicht die entscheidende Bedeutung in dieser Frage zu. Die anatomischen Forschungen können eben der Experimentalergebnisse besonders nicht quoad Uterusinnervation entrathen.

Uebrigens möchte ich auf die weitgehende Uebereinstimmung dieser meiner Befunde mit den bezüglichen Kehrer's im Thierexperiment noch hinweisen. Auch dieser Autor beobachtete grössere Lebhaftigkeit der Pendelbewegungen der Uterushornspitze im Gegensatz zu den unteren Abschnitten. Auch K. wurde deshalb für das Thier zur Vermuthung gedrängt: es müssen die nervösen Elemente, Ganglien oder Nervennetz, im oberen Theil des Hornes gelagert sein. Ich bestätige daher Kehrer's Versuche, dass das Suprarenin nicht nur auf die inneren Genitalien des lebendigen Organismus nicht anders als an den überlebenden exstirpirten Organen wirkt, welchen Einwand er sich selbst gemacht hat, sondern dass der menschliche puerperale und nichtpuerperale Uterus in der Einzelreaction sich gleich verhält. Practisch ist aus unseren Untersuchungen zu folgern, dass eine parenchymatöse Suprareninreaction an jeder anderen Stelle als an der Portio prompte und energische Reaction zur Folge hat.

Natürlich habe ich auch bei diesem differenten Injectionsmodus das Verhalten des Kreislaufes zu studiren gesucht. In dieser Beziehung ist Folgendes festzustellen: Es besteht auch hier das wiederholt erörterte Verhalten von Maximum-Minimum-Pulsdruck, Amplitude, und Amplitudenfrequenzproduct bei nicht intravenöser oder, nennen wir es „peripherer Einverleibung: ein Absinken von Pulsdruck, Pulsdruckamplitude und Pulsfrequenz; meistens sinkt auch der Minimumdruck oder er bleibt stationär oder er steigt etwas an. Letztere Schwankung zeigt auch gelegentlich die Pulsfrequenz. Merkwürdig erscheint das gleiche Verhalten nur insofern, als das Gift in einem dem Splanchnicussystem näherstehenden Organ wie dem Uterus quoad Kreislauf gleichsinnig reagirt.

Nur in den Fällen, wo bei der parenchymatösen Injection das Gift unmittelbar in die Blutbahn aus irgend einem Grunde gelangte, äussern sich die Kreislaufscomponenten im Sinne der rein intravenösen Suprarenininjection. Bei den uteromusculären Injectionen ist aus diesem Grunde die grösste Vorsicht von Nöthen. Es muss eine Person bereit sein, die das Verhalten des Pulses strenge beobachtet; die injicirende Person selbst hat auf die Allgemeinerscheinungen zu achten. Gerade diese letzteren: Blässe der Lippen, Unruhe, Herzangst ist ein sehr frühzeitiges Symptom der toxischen Wirkung bezw. ein Zeichen dafür, dass das Suprarenin in die Blutbahn direct gelangt ist. Diese Annahme folgt dringend aus den Ergebnissen der rein intravenösen Injectionsversuche. Der

Puls wird momentan irregulär, gespannt, bald beschleunigt, bald exquisit verlangsamt. Diesen beiden Kriterien möchte ich für die parenchymatöse Injection den Vorzug geben vor dem tonometrischen Indicator. Bei den uteromusculären Injectionen darf die operirende Person durch nichts anderes abgelenkt sein. Ich habe daher bei den so gearteten, wirklich therapeutischen Applicationen, von vorn herein auf das tonometrische Studium verzichtet.

Treten also die erwähnten Nebenwirkungen ein dadurch, dass ein Gefäss bei der Injection in den Uterus getroffen ward, so muss die Injection unverzüglich abgebrochen werden. Zur Vermeidung derartiger Schädlichkeiten ist es rathsam in praxi in den Fällen, wo der Uterus auf mechanischen Reiz gar nicht anspricht, keine Contraction zu Stande kommt und daher die Läsion eines Gefässes wahrscheinlicher ist, vorher eine intramusculäre (subcutane) Injection zu machen; dadurch werden die Contractionen des Uterus angeregt. Unter Umständen genügt die subcutane Injection schon allein, so dass man die uteromusculäre nicht auszuführen braucht.

Ausser der Gefahr, dass bei den uteromusculären Injectionen Suprarenin unmittelbar in den Kreislauf gelangen kann, habe ich keine andere schädliche Nebenwirkung, unter Beobachtung aller der erwähnten Cautelen, gesehen. In einem Falle nur trat nach der uteromusculären Application ein deutliches subperitoneales Hämatom von geringer Ausdehnung auf, das am folgenden Tage reactionslos resorbirt war. Offenbar war hier der Einstich nicht tief genug in die Muskelsubstanz erfolgt. Hier müssen wir einem möglichen Einwande begegnen. In der percutanen uteromusculären Methode könnte eine Gefahr für das Peritoneum erblickt werden. Ich habe dieselbe vor Beginn meiner Untersuchungen reiflich überdacht. Nicht eine einzige Beobachtung kenne ich, bei der irgend welcher Schaden dadurch entstanden ist. In erster Linie ist die Möglichkeit einer peritonealen Infection zu überdenken. Bei Einhaltung der aseptischen Maassnahmen und meiner Methodik ist diese, wie ich glaube, auszuschliessen. Nadel und Spritze müssen in gewöhnlichem, sterilem Wasser ausgekocht worden sein. Die Vorbereitung der Bauchdecken bestand zuletzt, um sie für die Praxis möglichst wenig complicirt und verzögernd zu gestalten, nur in einer intensiven Aetherabreibung, besonders auch des benachbarten Nabels. Die Injectionslösung muss

ebenfalls steril sein. Zu diesem Ende habe ich mir die aus der Apotheke vorräthige physiologische Kochsalzlösung vor der Benutzung nochmals durch Kochen in einer Eprouvette sterilisirt und die Stammlösung aus einem möglichst unversehrten Gläschen mit steriler Pipette entnommen. Es war mir übrigens aufgefallen, dass die so hergestellte verdünnte gebrauchsfertige Lösung viel kürzer haltbar war und früher die rothe Farbe (Oxydation) zeigte, als wenn ich eine Lösung mit der nicht neuerdings abgekochten Kochsalzlösung hergestellt hatte; für die Wirksamkeit hat diese Art der Zubereitung keine Bedeutung, wenn nur die Lösung im Augenblick der Verwendung nicht verfärbt war. Die Anwendung der sehr feinen Canüle ist ein harmloser Eingriff und sicher nicht mehr und nicht weniger bedeutsam, als eine gewöhnliche Bauchpunction; ja, ich halte sie nach meinem ersten Bedenken und den damit contrastirenden Erfahrungen bei entsprechender Vorsicht für irrelevant. Gelegentlich hat man den Eindruck, als ob beim Passiren des parietalen Serosablattes eine Schmerzsensation auftrete; diese ist bei raschem, doch sicherem Einstechen sofort verklungen; aus dem gleichen Grunde empfiehlt es sich, die Canüle ebenso rasch herauszuziehen. Von einigen Autoren ist nach Suprarenininjection Glykosurie festgestellt worden, insbesondere brachte die Injection in die Peritonealhöhle die stärkste Glykosurie hervor. Diese wird als essentiellen pancreatischen Ursprungs (Herter und Wakemann) angesprochen, indem das Nebennierenextract auf das Pancreas reducirend wirken soll. Es ist indess hervorzuheben, dass bei therapeutischen Dosen noch nie eine Glykosurie bisher beobachtet werden konnte; daher muss ihr Auftreten als ein toxisches Symptom betrachtet werden. Auch sonstige nachtheilige Wirkungen, z. B. für's Wochenbett, habe ich in keinem Falle beobachten können, weder für die Mutter, noch den Säugling; ich habe darauf besonders geachtet.

Zusammenfassend heben wir hervor, für die Suprareninmedication in der Geburtshülfe eignen sich: die subcutane (intramusculäre) und besonders die percutane uteromusculäre Injection[1]). Aus den anatomischen Verhältnissen ergaben sich keine Bedenken

1) Ich bin mit der Fabrik pharmaceutischer Präparate, G. Pohl, Schönbaum bei Danzig, überein gekommen, in braunen, zugeschmolzenen Glasphiolen 1 ccm Suprareninlösung 1 : 10000 zum Zwecke der parenchymatösen Injection zu liefern, so dass man jeder Zeit eine sachgemäss dosirte und sterile Lösung in Händen hat.

gegen diese letztere neue Applicationsart. Inconstante Resultate lieferten die intrauterine Anwendung durch Spülung und die intramurale Injection in die Portio vaginalis. Alle diese Applicationen zeigen die gleichsinnigen Pulsdruck- und Pulsverhältnisse, wie die intramusculäre Injection an der nicht graviden Frau; nur die uteromusculäre Injection löst für den Fall, dass die Substanz aus irgend einem Grunde unmittelbar in die Blutbahn gelangte, die gleichen Pulsdruck- und Allgemeinerscheinungen aus, wie die rein intravenöse unter normalen Verhältnisen. Beim Auftreten dieser Symptome muss die uteromusculäre Injection sofort abgebrochen werden. Einschränken lässt sich diese Nebenwirkung (Läsion eines Gefässes bei der Injection), wenn man den Placentarsitz berücksichtigt und für die Injection vorübergehende bessere Contraction des Uterusmuskels durch mechanischen Reiz oder vorherige intramusculäre Suprarenininjection herbeizuführen sucht. Andere Nebenwirkungen sind bei exacter Dosirung auszuschliessen. Die Wirkung der Suprarenininjection ist eine ausgesprochene Contractions- und Tonussteigerung. Der Angriff erfolgt neurogen; die erhobenen Befunde sprechen für eine elective Bindung im Uterus.

C. Therapeutischer Effect der Suprareninapplication in der Geburtshülfe, Methoden seiner Feststellung.

Die Feststellung des Effectes der Suprareninmedication, der, wie wir gesehen haben, darin besteht, dass eine Vasoconstriction der uterinen Gefässe und eine Contractionsverstärkung bis zum Tetanus uteri bezw. Regularisirung des Uterustonus ausgelöst wird, kann auf verschiedene Weise angestrebt werden. 1. Die physikalisch-experimentelle Methode, die die graphische Registrirung der Bewegungsformen und Formänderungen zulässt. 2. Der Weg der rein klinischen Beobachtung. Gewiss sind die Einwände gegen letztere, die Kurdinowski in jüngster Zeit begründet hat[1]), Ungenauigkeit, (subjectiver und objectiver Versuchsfehler) vollkommen berechtigt. Ich habe mich daher von vorn herein aus eigenem Bedürfniss, wie aus Kurdinowski's Ueberlegungen bemüht, jenen exacteren Weg der Experimentalforschung, dass man den pharmakologischen Versuch am Uterus auch in viva mit allen den modernen Hülfsmitteln der Registrirung ermögliche, zu beschreiten. Ich möchte gleich be-

1) Kurdinowski, Weitere Studien zur Pharmakologie des Uterus und deren klinische Würdigung. Dieses Archiv. 1906. Bd. 78. S. 541 ff.

merken, dass er mir gerade für die Fälle, für die ich das stärkste Bedürfniss empfand, nicht gelungen ist. Welche Methoden einer exacten naturwissenschaftlichen Untersuchung kamen für unsere Zwecke in Betracht?

Da nach den thierexperimentellen Voraussetzungen und meiner Beobachtung am kreissenden Uterus die Ausarbeitung einer therapeutischen Indication a priori hauptsächlich für die Nachgeburtsperiode zu erwarten stand, so habe ich mich in erster Linie bemüht, die zweifellose Suprareninreizwirkung in dieser Phase der Gestationsperiode graphisch zu registriren. Für diesen Arbeitsplan kam als Methode lediglich die intrauterine Ballonschreibung in Analogie der bekannten Schatz'schen tokodynamometrischen Untersuchungen in Betracht; die Schäffer'sche äussere (extrauterine) Pelottendruckschreibung schied für diesen unsern Zweck aus. Die Druckübertragung erfolgt hier vermittelst einer grossen, dem kreissenden Uterus bzw. dem entsprechenden Bauchdeckentheile aufgesetzten Pelotte, die Schreibung selbst über einen Gasometer, der die durch die Wehen veranlassten Druckschwankungen auf ein eigens construirtes Kymographion übertrug. Das Verfahren ist ohne Zweifel ein complicirtes. In der gesammten Literatur finde ich nur eine Mittheilung über Nachwehencurven von Dönhoff (63); ihm glückte es in einem Falle tokodynamometrischer Untersuchungen „über die Einwirkung des Chloroforms auf den normalen Geburtsverlauf" eine Curve der Nachgeburtsperiode zu erhalten, von der der Autor selbst sagt, „dass sie sich in solcher Vollständigkeit nicht leicht gewinnen lässt." Ich war nicht so glücklich, trotz der liebenswürdigen Unterstützung des Herrn Dr. Plenge, Assistent am physiologischen Institut. Der Ballon wurde jeweils aus dem zusammengefalteten Cavum uteri nach der Einführung schon durch den blossen Cavuminnendruck ausgestossen. Da ich ausserdem in den zur Untersuchung herangezogenen Fällen, trotz peinlichster subjectiver Asepsis und objectiver Antisepsis, jeweils eine Fieberreaction bis über 39,0 erhielt, die glücklicherweise sehr rasch abklang und der Patientin keinen ernstlichen und dauernden Schaden zufügte, hielt ich weitere Experimente am puerperalen Uterus nicht für erlaubt; es stellen eben die intrauterinen Ballonversuche an dem für Infection ausserordentlich empfindlichen puerperalen Uterus keine Harmlosigkeiten dar. So entschied ich mich denn, das Suprarenin in seiner Beziehung zur Nachgeburtsperiode und Puer-

perium rein klinisch zu studiren; ich hoffe zeigen zu können, dass wir für diese Form der Prüfung recht zuverlässige Kriterien auch klinischer Natur zur Verfügung haben. Uebrigens verstosse ich nicht gegen Kurdinowski's Postulate für eine exacte pharmakologische Studie, der den klinischen Weg für die Prüfung der schon durch Experimente studirten Mittel zulässt. Diese Kriterien sind: die palpatorische Feststellung der Contractionsstärke, der Contractionsfrequenz und Contractionsdauer nach vorheriger genügender Beobachtung des vom Medicament unbeeinflussten Uterus; den Einfluss des Mittels auf die Zeit der Ausstossung der Placenta, ferner denjenigen auf etwaige Blutungen in der Nachgeburtsperiode und im Puerperium. Ich habe mich übrigens bei den gleich zu erwähnenden Untersuchungen, bei denen mir die graphische Darstellung von Wehencurven geglückt ist, wiederholt überzeugen können, wie scharf die palpirende Hand den allmählichen Beginn einer Wehe, ihre Akme und ihr Abklingen, Tonussteigerungen festzustellen vermag und habe diese Beobachtungen mit dem Curvenverlauf verglichen, wie man sich etwa in der Pulspalpation durch Sphygmogramme controliren bzw. üben kann; ich möchte daher, bei Ausschaltung der Subjectivität der Patientin, dieser Art der klinischen Prüfung nicht allen objectiven Werth absprechen. In allen Fällen war der Effect der Suprarenininjectionen so prägnant, dass ich ihn Collegen, Studenten ohne weiteren Commentar demonstriren konnte. Freilich, an die Exactheit der graphischen Methode reicht jene nicht heran. Diese aber ist mir gelungen in Fällen, wo das Suprarenin in wehenerregender Absicht verabfolgt worden war. Die dabei erhaltenen Curven, die zum ersten Male die Suprareninwirkung bei der graviden Frau ad oculos demonstriren, sind ein Document; sie stützen meine mit der rein klinischen Methode erhobenen Befunde bei der frisch Entbundenen und Puerpera. Ich werde sie bei der Besprechung der betreffenden Fälle discutiren.

Die Methode, deren ich mich zur Curvenschreibung bediente, basirt auf dem Schatz'schen tokodynamometrischen Verfahren. Gegen dasselbe sind hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit gewichtige Einwände erhoben worden [so von Westermark [1]), Schäffer (64, 67), Kurdinowski]. Schatz (61) selbst hat seine Methode

1) Westermark, Skand. Arch. f. Physiolog. 1892. IV. Ref. Centralbl. für Gyn. 1893. S. 484.

mathematisch zu begründen gesucht, die möglichen Einwände und den Werth der Methode scharf präcisirt.

Ich kann an dieser Stelle nicht auf die methodologischen Einwände und die Frage der Berechtigung aller aus ihr gezogenen Schlussfolgerungen eingehen. Für unsere Zwecke, nämlich die Erforschung des Einflusses des Suprarenins auf die Wehenerregbarkeit im graviden Uterus, muss die intrauterine Ballonschreibung als ein objectives Verfahren anerkannt werden. Diesen Vorzug betont auch Schatz selbst; wenn auch eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle, nämlich der Reiz, den der Ballon auf den Uterus ausübt und dessen Thätigkeit beeinflusst, also auf Wehenfrequenz und Wehendauer einwirken mag, zu Recht besteht, so kann doch die Methode keiner Ungenauigkeit geziehen werden, wenn man den Geburtsverlauf vor und nach Anwendung eines Medicaments beobachtet. Das Resultat muss richtig sein, weil in beiden Fällen die gleiche Fehlerquelle in Rechnung zu setzen ist. Diese Relation gilt für die Fragestellung im vorliegenden Falle; wir wünschten keinen Aufschluss über Maass, Componenten der Geburtskräfte etc., sondern einzig und allein das mit dem Auge zu sehen, was wir für gewöhnlich nur durch die Palpation erfahren können. Entsprechend der scharf umgrenzten Fragestellung waren folgende Antworten zu erwarten über: die Frequenz der Wehen, die Zeitdauer der Wehen, die Formänderungen der Wehencurve vor und nach der Suprareninbeeinflussung des Uterus. Ueber die absolute Wehenstärke konnten wir nichts erfahren, da wir aus unserer Versuchsanordnung eine manometrische Messung von vornherein ausschlossen. Da bei den Untersuchungen die Druckmessungen wegfielen, könnte das Verfahren zur Vermeidung von Missverständnissen besser als „tokographisches“ bezeichnet werden.

Die Versuchsanordnung war folgende: In das Cavum uteri ward bei stehender Fruchtblase ein Barnes-Fehling'scher Metreurynter von 150—300 ccm Inhalt unter Schonung der Eiblase und unter aseptischen Cautelen auf dem Operationstisch eingeführt und möglichst hoch über den inneren Muttermund zwischen Uteruswand und Eihäute in das Cavum geschoben; der Ballon ward entsprechend seiner Capacität mit $^1/_2$proc. Lysollösung gefüllt, der abführende Schlauch abgeklemmt und die Patientin dann in's Bett zurückgebracht. Nun stellten wir vermittelst eines starrwandigen Schlauchsystems (Radfahrerpumpenschlauch von $2^1/_2$ mm Wandstärke und 4 mm Lichtung), das eine complete Uebertragung der

Flüssigkeitsschwankungen garantirte, die Verbindung mit dem intrauterinen Ballon her. Das Verbindungssystem war ebenfalls mit $^1/_2$ proc. Lysollösung unter völligem Luftausschluss gefüllt und nach der Füllung von einem eingeschalteten T-Rohr aus unter Ueberdruck gesetzt. Das Schlauchsystem endete in einem Gad-schen Wellenschreiber, der die intrauterinen Flüssigkeitsdruck-schwankungen als Wehencurve über einer Abscissenlinie (Schein-abscisse) auf einem Ludwig'schen Kymographion aufschrieb. Das Kymographion hatte einen genauen, gleichmässigen Gang, wie aus der gleichzeitigen Jaquet'schen Zeitschreibung (Secundenschreibung) ersichtlich ist. Diese Voraussetzung ist für die gleichmässige correcte Curvenform unbedingtes Postulat (Schatz).

Man ist bei dieser Versuchsanordnung in die Lage versetzt, über Stunden seine Beobachtungen zu registriren, d. h. solange der Ballon im Cavum uteri sich befindet und dafür hat man, wie wir sehen werden, untrügerische Anzeichen. Die Methodik ist also eine möglichst einfache[1]); sie hat einen didactischen Werth und wir haben diesen bei einer medicamentös nicht beeinflussten Geburt, auf Wunsch meines Chefs, einem grösseren Studentenkreis zur Illustration der physiologischen Uterusthätigkeit demonstriren können. Die Patientinnen haben niemals — im Gegensatz zu den oben erwähnten Fällen — bei gleichen aseptischen Voraussetzungen von Experimentator und Object den geringsten Schaden genommen. Es erhellt daraus die Bedeutung der intacten Eihöhle für derartige Untersuchungen, wenn sie gefahrlos bleiben sollen. Auch sind nicht alle Fälle gleich gut geeignet, wie ich mich überzeugen konnte; ruhige, wenig erregbare Menschen lassen den Anforderungen des Experimentes wie ihren eigenen Interessen am besten gerecht werden. Ist man so glücklich, derartige Versuchspersonen zu haben, dann entfallen Kurdinowski's[2]) Einwände gegen die Complicirtheit und Gefährlichkeit des Tokodynamometers. Aus meinen Untersuchungen gebe ich als Beispiel der am besten gelungenen Curvenbilder (Tokogramme) die des Falles Hittinger wieder.

---

1) Herr Dr. Plenge, Assistent des physiolog. Instituts hatte die Güte, mich mit Rath und That zu unterstützen; ich danke ihm gerne noch einmal auch an dieser Stelle ebenso Herrn Prof. Kossel für die leihweise Ueberlassung des Wellenschreibers.

2) l. c. S. (Weitere Stud. etc.) 546.

D. Besprechung der klinischen Resultate.

Da die thierexperimentellen Untersuchungen von Kurdinowski und Kehrer ergeben hatten, dass die durch die Nebennierenpräparate ausgelösten Contractionen einen tetanischen Charakter anzunehmen pflegen, war die klinische Prüfung des Suprarenins zunächst auf die Fälle zu beschränken, für die nach der alllgemein gültigen Lehre bisher auch das gebräuchlichste uterine Hämostaticum (die Ergotinpräparate) zulässig war: Atonien in der Nachgeburtsperiode, Postpartumblutungen, mangelhafte Rückbildung des puerperalen Uterus.

Ich theile die wesentlichsten klinischen Daten der betreffenden Fälle mit.

1. Anwendung des Präparates bei atonischen Zuständen.

K., Marie, 25 J., III p. Tuberculös stark belastet; Lungen nichts Besonderes, afebril. Bei den früheren Geburten (05) Gemini, Eklampsie. Starke Nachblutungen. Während dieser Gravidität im 4. Monat Blutungen (Ruhe, Eisumschläge). Eintritt in den Kreisssaal: 4. 5. 8 Uhr 30 Min. p. m. Beobachtungen während der Geburt: Wehenschwäche. 5. 5. 10 Uhr a. m. heisses Sitzbad; darauf seltene Wehen. 9 Uhr 35 Min. p. m. Blasensprung; Bandage des Leibes. 10 Uhr 40 Min. und 11 Uhr 7 Min. 0,5 Chinin. 11 Uhr 25 Min. kräftige Druckwehen; schlechte Ausnützung der Bauchpresse. 11 Uhr 50 Min. Herztöne gleichmässig verlangsamt, in der Wehenpause schlecht zu hören. Kristeller's Handgriff. 11 Uhr 54 Min. Spontangeburt. (Geburtsdauer: 72 Stunden 54 Min.) Der Uterus während der Abnabelung zunächst im mittleren Contractionszustand, nicht die geringste Blutung aus dem Genitale. 12 Uhr 3 Min. plötzliche Erschlaffung des Uterus, so dass seine Conturen nicht zu tasten sind; das Blut schiesst in hellrothem Strahl aus dem Genitale (Blutverlust in toto 1250 ccm). 12 Uhr 04 Min. percut. uteromuscul. Suprarenininjection in die Vorderwand des Uterus unterhalb des Fundus. Sofort wird der Uterus steinhart; der Puls bei der Injection leicht irregulär, dann verlangsamt (82, 86, 72), Blutung steht. Von nun an auf den geringsten Massagereiz intensive Contractionen, als kräftige Nachwehen empfunden. 12 Uhr 14 Min. Spontanausstoss. der Placenta, keine Blutung, Plac. vollständig. 12 Uhr 48 Min. Uterus sehr kräftig contrahirt, das Phänomen der starken Erregbarkeit besteht fort.

7. 5. 5 Uhr 45 Min. Versuch (siehe Curve III, 3): Nachmittags Nachwehen. Nach der Suprarenininjection (6 Uhr) intensivste Wehen, Uterus steinhart; „Ich habe gemerkt, wie es ganz hart unten heraufgekommen ist". Pat. jammert vor Wehenschmerz. (Pulsdruck wegen Schmerz nicht gemessen); von 6 Uhr 04 Min. ab ausgesprochene Härte, kein Wehenschmerz, 6 Uhr 23 Min. starker Wehenschmerz; keine Contraction. 4. Tag. Abgang eines Blutcoagulum. Wochenbett afebril. Kind gedieh.

Zusammenfassung: Bei einem Falle mit primärer Wehenschwäche, in dem die Geburt 72 3/4 Stunden dauerte und die nach wehenerregender Application (Chinin) durch Kristeller's Handgriff wegen drohender kindlicher Asphyxie beendet werden musste, trat 9 Minuten nach der Geburt eine ausgesprochene Atonie in der Nachgeburtsperiode auf; durch eine percutane uteromusculäre Injection 0,00001 war ich im Stande die Blutung momentan zu stillen; 10 Minuten nach der Injection erfolgte die Spontanausstossung der Placenta ohne Blutung. Von nun an war der Uterus derartig erregbar, dass auf den minimalsten Reiz intensive Contractionen auszulösen waren.

K., Rosa, 18 J., I p. 5. 5. 2 Uhr 40 Min. a. m. Spontangeburt. (Dauer 19 Stunden 50 Min.) 2 Uhr 45 Min. Spontanausstossung der Placenta, vollständig. Leichte Atonie. 3 Uhr Versuch (siehe Curve III, 1). Die Lösung war etwas rosa gefärbt, also nicht mehr voll wirksam. Da 3 Uhr 15 Min. beim Wasserlassen helles flüssiges Blut abgeht, der Uterus immer noch leicht erschlafft und überwacht werden muss, 3 Uhr 37 Min. 2. intram. Inj. 0,0001. Von nun ab Erregbarkeit maximal. Kein Blut mehr. Wochenbett: 2. Tag Abgang eines faustgrossen Blutcoagels. Temp. 38,0 rect. ungestört; Kind vorzüglich gediehen. 8. Tag Versuch (siehe Curve VI, 4.) Uterus 3 fingerbreit über der Symphyse, Lochien blutig. Uterus reagirt erst ausgesprochen auf die 3. Injection: plötzliche Contraction und Emporsteigen des Uterus „wie ein Schuss" (von mir und der Pat. beobachtet). Am Schluss des Versuches 11 Uhr 50 Min.: Uterus in besserem Contractionszustand als zu Beginn des Versuches. Puls noch voll, doch weniger gespannt als nach der Injection. Die zwischendurch auftretenden unverkennbaren Contractionen werden von der Pat. nicht empfunden.

Zusammenfassung: Durch eine subcutane Injection von frisch bereiteter Suprareninlösung konnte ein leichter, nach völlig normaler Geburt auftretender atonischer Zustand mit mässigem Blutverlust dauernd beeinflusst werden; eine vorher gegebene Einspritzung einer älteren Lösung hatte nur einen vorübergehenden Effect.

L., Ida, 20 J., I p. 8. 5. 7 Uhr 20 Min. p. m. Spontangeburt (Dauer 11 Stunden 20 Min.). Gute Wehenthätigkeit, mangelhafte Bauchpresse (enorm schlaffe Bauchdecken), reichlich handbreite Rectusdiastase. 7 Uhr 25 Min., es schiesst plötzlich helles Blut vor. 7 Uhr 52 Min. uteromusculäre Injection 0,2 ccm (0,5 : 4,5). Siehe Versuch (Curve IV, 1.) Sofortige Härte des Uterus, Blässe der Lippen, Frostgefühl, Herzangst, ängstliche Gesichtszüge; Herzpalpitationen und vergebliche Herzschläge; nach Abklingen dieser Erscheinung ist das Gesicht und die Haut congestionirt, Wärmegefühl. 7 Uhr 56 Min. Plac. spont., vollständig; Uterus steinhart. 8 Uhr 4 Min. wird der Uterus vorübergehend schlaff (Abgang von wenig Blut); auf Minimalreiz intensive Contraction

(steinhart). 8 Uhr 12 Min. intensivste Härte, 8 Uhr 17 Min. minimaler Massagereiz am Fundus — Steinhärte des Uterus 11. 5. (3. Tag des Wochenbetts) Versuch (siehe Curve IV, 2). Wochenbett ungestört; 10. Tag entlassen, Kind gediehen.

Zusammenfassung: Normaler Geburtsverlauf bei sehr guter Wehenthätigkeit einer Primipara. In Folge enorm schlaffer Bauchdecken entsteht 5 Minuten p. p. eine secundär atonische Blutung stärkeren Grades. Percutane uteromusculäre Injection frischer Lösung (0,00002). Da toxische Allgemeinsymptome auftraten — offenbar gelangte das Gift unmittelbar in die Blutbahn (Placentarsitz getroffen?) — wird die Injection unverzüglich abgebrochen. Die Blutung war trotz der minimalen Dosis sofort coupirt, der Uterus intensiv hart, 4 Minuten nach der Injection war die Placentaausstossung spontan erfolgt, wobei es minimal blutete, der Uterus war leicht erschlafft. Ein Minimalreiz genügte, maximale Contraction von neuem auszulösen. Keine weitere Blutung mehr. Da die Blutung schon vor der Ausstossung der Placenta nach der Injection zum Stehen gebracht war, ist dem möglichen Einwand zu begegnen, dass hierdurch ein besserer Contractionszustand erzielt worden wäre; im Gegentheil, gerade nach der Placentageburt blutete es vorübergehend; da dem Uterus die Erregbarkeit durch Suprarenin geschenkt war, fehlte die wahrscheinlich weitergehende Erschlaffung. Die Atonie ist hier aus der raschen Geburt und der mangelhaften Bauchdeckenspannung zu erklären.

M., Katharina, 38 J., III p. I. dorsoant. Querlage mit Vorfall des rechten Armes. Rhachit. plattes Becken, Conjug. vera $8^1/_2 - 8^3/_4$ cm. Wendung und Extraction; partielle Atonie, äusserst schlaffe Bauchdecke (Geburtsdauer $5^1/_4$ Stunde). 11.5. 3 Uhr 55 Min. a. m. Kind leicht asphyctisch, 4 Uhr 7 Min. a. m. sofort nach der Extraction schiesst rothes Blut „im Strahl" hervor bei angeblich hartem Uterus. Bis zum Auskochen der Spiegel wird mit Rücksicht auf die Stärke der Blutung eine Spritze Suprarenin (gewöhnliche Dosis) intramusculär verabreicht. Bis zur Injection Tampon. durch 1 Sublimatwattebausch und die eingeführte Hand. Im Muttermund die gelöste Placenta. 4 Uhr 15 Min., auf leichten Druck von oben, ausgestossen, vollständig. Der Uterus sofort nach der Injection steinhart, Blutung steht. Nach ca. $^3/_4$ Minute in schlaffem Tonus; auf Minimalreizung sofort intensiv hart. Spiegelbefund: links ein 1 cm langer Cervixeinriss, aus dem es nicht blutet. 4 Uhr 20 Min. der Uterus schlaffer; 2. Injection sofort stärkste Contraction. Der Uterus wird in in der Weise überwacht, dass er zwischen der enorm weiten Rectusdiastase hervorgehoben und gegen den Beckeneingang gehalten wird. 4 Uhr 40 Min. a. m. Uterus in tadellosem Contractionszustand, keine Blutung. 8 Uhr a. m. Uterus in mittlerem Contractionszustand, keine Blutung; festgestellter Blutverlust: 450 g, betrug aber mehr als das Doppelte. Wochenbett ungestört. Entlassung 12. Tag. Kind gediehen.

11. 5. (1. Tag) Versuch (siehe Curve VI, 2). Nach der Injection (angebrochenes älteres Präparat!) intensive Nachwehen, die vorher nicht bestanden.

Zusammenfassung: Nach einer Wendung und Extraction, einer Geburtsdauer von $5^1/_4$ Stunden partielle Atonie; ein blutender Cervixriss war durch die speculare Untersuchung sicher ausgeschlossen. Auf eine intramusculäre Suprarenininjection wird sofortige intensive Contraction des Uterus erreicht und die Blutung, die bis dahin durch manuelle Tamponade bis zur Bereitung der Lösung und Injection beeinflusst war, bekämpft. Eine zweite intramusculäre Injection erzielt einen dauernd guten Contractionszustand und dauernde Beseitigung der atonischen Blutung. Die gewonnene Tonussteigerung konnte allerdings den therapeutischen Effect nur zeigen, wenn eine der Hauptursachen, die enorme Bauchdeckenerschlaffung compensirt wurde; dies geschah dadurch, dass man den nach der Injection tadellos tonisirten Uterus zwischen der Rectusdiastase hervorholte und gegen den Beckeneingang hielt. Der Fall lehrt, dass man bei Blutungen ex atonia sich jeweils die Ursachen derselben ausfindig zu machen hat.

Sch., Marie, 37 J., VI p. Plattes Becken. C. diag. ca. 12 cm. Drohende Asphyxie des Kindes, Wehenschwäche in der Austreibungszeit (Geburtsdauer 49 Stunden 40 Min.). 13. 5. 9 Uhr 40 Min. a. m. Forceps; Atonie. Complication im Wochenbett Blutung (Placentarrest); manuelle Entfernung. Tampon. Aus der Anamnese: Beim 3. Partus Blutung; 5. Partus 05: 4 Wochen lang, vom 9. Tag ab, Blutung. Aus dem Befund bei der Aufnahme: Varicen, Knöchelödem, Struma. P. 80 Herz: normale Grenzen; systol. Geräusch über der Spitze, auch über der Herzbasis und Sternum hörbar, hebender Spitzenstoss. Aus der Geburtsbeobachtung: 13. 5. 8 Uhr 20 Min. a. m. schlecht ausgenützte Presswehen; der Fundus exquisit quer überdehnt, durch die dünnen Bauchdecken sichtbar, 8 Uhr 45 Min. Blasensprung in weitem Strahl gelbgrün verfärbtes Fruchtwasser. 9 Uhr 15 Min. kräftige Wehen keine Bauchpresse; Herztöne sinken. Kristeller's Handgriff erfolglos. 9 Uhr 25 Min. reines Meconium. Herztöne kaum mehr hörbar. Forceps, Kind leicht asphyktisch. Unmittelbar nach der Entwickelung des Kindes Uterus intensiv hart, keine Blutung. 9 Uhr 45 Min. plötzliche Erschlaffung, deutliche Form des Uterus arcuatus, Erschlaffung an der Einsattelungsstelle, hellrothes Blut im Strahl. Auf leichte Massage Contraction der Uterushörner, der mittlere Theil bleibt weich. 9 Uhr 50 Min. uteromusculäre Injection. 1 ccm (1 : 9). Sofortige Härte des Uterus, besonders entsprechend der Injectionsstelle (mittlerer Abschnitt), aber auch die Uterushörner hart. 9 Uhr 55 Min. der Uterus bleibt steinhart, und entsprechend der Injectionsstelle eine scharf vorspringende Leiste. Inzwischen Tieferrücken der Eihäute; aus dem Eihautsack wird ein grösseres Coagulum ausgestossen. Da angenommen werden muss, dass hinter der Placenta sich Blut angesammelt hat, Expressionsversuch der Placenta bei fester Contraction. Die Expression macht grosse Schwierig-

keiten (Adhärenz an der hinteren Wand?). Versorgung der kleinen Dammwunde, keine Blutung. Da ein grosser Abschnitt der Placenta mit Eihäuten geboren ist, abermaliger Expressionsversuch wegen der Infectionsgefahr. Allmählich gelingt dies; dabei der Uterus in beständig gutem Contractionszustand und durch Minimalreiz in intensivste Contractionen überführbar. Durch den tonisch contrahirten Muttermund werden die Eihäute etwas retinirt. Nach Nachlassen dieses Zustandes Spontanausstossung der Placenta; dieselbe erscheint stark zerfetzt, über Vollständigkeit nichts Bestimmtes auszusagen. Bestimmte Blutmenge: 1000 g. Beim Zurückbringen der Pat. ins Bett plötzlicher Abgang grösserer Blutmengen — Blässe der Lippen, Gähnen, Ohnmachtszustand. Da keine neuerlichen Blutungen, trotz des Befundes der Placenta, Uterus nicht ausgetastet. 10 Uhr 19 Min. subcutane Suprarenininjection 1 ccm. Uterus tetanisch contrahirt, „steinhart". P. voller, etwas verlangsamt. (Beobachtung des Practicanten.) 12 Uhr Uterus in gutem Contractionszustand geblieben, 3 Finger breit unter dem Nabel, auf Minimalreiz intensive Contraction, Blutung.

Im Laufe des Nachmittags immer noch Blutabgang. 5 Uhr 65 Min. p. m. intramusculäre Injection. 6 Uhr 2 Min. intensive Nachwehen, Uterus steinhart, Arcuatusform, keine spontane Urinentleerung. 14. 5. Fortwährend geringer Blutabgang. Seit der Nachmittagsvisite 5 Vorlagen durchblutet; Uterus mässig contrahirt, P. voll, Gefässrohr weit, leicht comprimirbar. Suprarenininjection (siehe Curve VIII, 2). Langdauernde und frequente Contraction; dabei fällt auf, dass immer hellrothes flüssiges Blut entleert wird. Der Verdacht auf Retention eines Placentastückes wächst, vorläufig indes noch keine Austastung. Ordination Eisblase, Sandsackcompressen des Uterus. Hochstellung des Bettendes. 15. 5. 5 Uhr 40 Min. a. m. weitere Blutungen in der Nacht, Puls kleiner; daher in Aetherchloroformnarkose (20 : 5 g) Austastung des Uterus: bis in den Cervicalcanal herab weiches Placentargewebe; die hintere Wand war der Placentarsitz. Die Placentarreste entsprechen den constatirten Defecten; keine Blutung mehr. Zur Verhütung weiterer auch geringgradiger Blutverluste Tampon. Wochenbett 5. und 6. Tag Nachmittags 38,0 bis 38,1 (rectal); 17. Tag gegen ärztlichen Rath die Klinik verlassen. Kind künstlich genährt.

Zusammenfassung: Nach einem Forceps wegen drohender Asphyxie des Kindes Atonie in Folge primärer Wehenschwäche (Geburtsdauer einer VI p.: 49 Stunden 40 Minuten). Auf percutane uteromusculäre Injection wird der Uterus zur maximalen Contraction gebracht und die augenblickliche heftige Blutung gestillt. Bald darauf sind die Eihäute tief vor die Vulva geboren, es wird ein faustgrosses Coagulum ausgestossen. Bei fester Contraction des Uterus wird in der Annahme, dass die Placenta gelöst sei, zur Vermeidung der Infection die Credé'sche Expression vorgenommen, ohne Erfolg. Später werden unter den sehr intensiven Wehen ein grosser Abschnitt der Placenta und die Eihäute geboren. Durch den tonisch contrahirten Muttermund werden die Eihäute zunächst retinirt. Wegen eines beträchtlichen Blutverlustes

beim Transport der Patientin vom Operationstisch in's Bett wird, zumal Collapserscheinungen auftreten, um jeden weiteren Blutverlust zu vermeiden, eine subcutane Injection gegeben. Von nun an bleibt der Uterus in gutem Contractionszustand, keine Blutung mehr.

Interessant ist nun die weitere Beobachtung des Verlaufes. Da die Blutung auf die Injection zum Stillstand gebracht werden konnte und der Uterus sich in ausgezeichnetem Tonus befand, hat man sich nicht entschliessen können, den Uterus auszutasten, wiewohl wegen des zerfetzten Aussehens der maternen Placentafläche starker Verdacht auf Retention eines Cotyledo auftauchen musste. Erst nach ca. 5 Stunden setzte neuerlicher Blutabgang ein; eine erneute intramusculäre Injection löste intensive Nachwehen aus. Trotzdem wieder Blutabgang. Aus dem Versagen der durch das Suprarenin angestrebten Blutstillung verstärkte sich der Verdacht auf Placentaretention. Durch weitere Injectionen hoffte ich, dass die dadurch ausgelösten Contractionen das retinirte Placentargewebe zur spontanen Ausstossung bringen könnte. Darin sah ich mich getäuscht; ich musste die Austastung vornehmen und fand in der That an der hinteren Wand einen stark adhärenten Placentarrest. Nun steht auch die Blutung; ich schloss eine Uterustamponade an, die, wie ich glauben möchte, nicht unbedingt nöthig war; ich wollte der Frau jeden weiteren Blutverlust ersparen.

Also das Suprarenin versagte nicht, mochte es uteromusculär oder intramusculär gegeben sein, quoad Erregung von Uteruscontraction und momentaner Vasoconstriction; ja, die gesteigerte Erregbarkeit währte Stunden; die ausgelösten Wehen vermochten aber nicht ein retinirtes Placentarstück wegen der starken Verwachsung zur Ausstossung zu bringen. Es muss zugegeben werden, dass man unter gewöhnlichen Umständen zur Bekämpfung der Atonie sofort die Austastung vorgenommen hätte. Die frappante Suprareninwirkung täuschte hier über den wahren Sachverhalt weg; dieses Verkennen der Situation ist, glaube ich, entschuldbar, weil die Atonie auf die Wehenschwäche bezogen wurde. In Wirklichkeit haben wir daher der Patientin nur einen bedingten Nutzen durch die augenblickliche Blutstillung geleistet, denn sie blutete aus gleicher Ursache weiter, wenn auch weniger stark als unmittelbar p. p. und schliesslich war das Eingehen in das Cavum, das man so gern vermeiden mochte, doch secundär nöthig. Ich habe daher folgende Lehre für mich gezogen: gegebenen Falles würde ich primär die

Atonie wieder durch Suprarenin zu bekämpfen suchen, aber beim geringsten Verdacht auf Placentarrestretention mich nicht mehr auf die augenblickliche Wirkung der Blutstillung verlassen, sondern gleich das Cavum uteri revidiren. Uebrigens glaube ich, dass zurückgehaltene Nachgeburtstheile sehr wohl durch Suprareninncontraction zur Ausstossung gelangen können, vorausgesetzt, dass keine krankhaften Verwachsungen bestehen.

Sch., Barbara, 29 J., VII p. 2. unvollkommene Fusslage; Placenta praevia lat. sin., starke Anämie. Extraction. Aus der Anamnese: Bei den Geburten stets viel Blut verloren. Letzte Menses: Mitte October 06. Seit 1. 5. 07 Blutungen. Am 11. 5. Wehenbeginn, profuse Blutung. Tampon. der Vagina durch den Arzt. 12. 5. 2. u. 3. Tamponade. Einlieferung in die Klinik. 12. 5. 12 Uhr 20 Min. hochgradige Anämie, Lufthunger, Erbrechen (nach Cognac); 12 Uhr 40 Min. Collaps; starke Blutung trotz der Tamponade beim Transport. Radialpuls kaum tastbar. Intramusculäre Injection 1 ccm: Contraction des Uterus; unterdessen rasche Entleerung der Vagina (Blutcoagel und Tampon.), dann Extraction nach Blasensprengung wegen fortdauernder Blutung. Die Placenta folgt zum Theil, uteromusculäre Injection 1 ccm. Uterus sofort bretthart, keine Blutung (Puls voller und kräftiger, gut gespanntes Arterienrohr; subjectives Wohlbefinden!). Die Placenta spontan geboren, nur die Eihäute haften noch fest. Manuelle Entfernung: Eihäute noch vollständig im Uterus und durch starke Contraction des Os intern. (Suprareninwirkung?) retinirt. Placenta marginata und Eihäute vollständig, Blutung steht, Uterus „bretthart", contrahirt sich später auf Minimalreiz ad maximum. Prophylaktische Seruminjection (20 ccm = 400 I. E. Aronson's Antistreptokokken-Ser.). Wochenbett 4. Tag Nachmittags 38,1, P. 102; desgleichen am 16. Tag (Venenthrombose); sonst ungestörter Verlauf, abgesehen von starken (anämischen) Kopfschmerzen.

Zusammenfassung: Bei einem Falle von Placenta praevia ward auf intramusculäre Injection eine vorübergehende Contraction des Uterus und Vasoconstriction erzielt; diese Situation ward zur üblichen Therapie benützt. Es ist klar, dass bei dem Wesen der Placenta praevia und der durch sie veranlassten Blutung kein therapeutischer Effect erwartet werden darf. Wohl aber ist ein therapeutischer Nebeneffect hervorhebenswerth. Augenblicklich nach der uteromusculären Injection erholt sich die Patientin von dem Collaps; diese Erscheinung war nach dem Allgemeinbefinden und nach dem Verhalten des Pulses so deutlich, dass sie auch für die beobachtenden Aerzte unverkennbar war; ja, die Patientin befand sich selbst augenblicklich subjectiv wohler. Wegen der Bedrohlichkeit der Anämie und mit Rücksicht auf die Patientin waren tonometrische Untersuchungen vor und nach der Operation nicht angängig. Hier wären die Pulsdruckbestimmungen wohl im Stande gewesen, uns über die Kreislaufsumschaltungen, die den therapeu-

tischen Nutzen veranlasst haben mögen, zu unterrichten. Ich kann daher nur das Factum berichten und muss auf einen Analyseversuch verzichten, der nichts weniger als hypothetisch wäre.

Auch hier wird die Placenta unter der Suprarenineinwirkung spontan geboren und wiederum mit der Erscheinung der tonischen Stricturirung des Os internum, wodurch die Eihäute vorübergehend zurückgehalten werden. Der Uterus blieb in Folge erhöhter Erregbarkeit sehr gut contrahirt; Minimalreize steigerten die Contraction zur „Bretthärte"; keine Blutung fortan.

M., Therese, 30 J., VIII p. (Gemini, 1. Steisslage, 2. Kopflage), Hydramnios. Spontangeburt. 16. 5. (10 Uhr bezw. 10 Uhr 3 Min. p. m.). Geburtsdauer 7 Stunden 3 Min. Mittelstarke Atonie (äusserst schlaffe Bauchdecken). Aus der Anamnese: Seit 4 Wochen enorme Zunahme des Leibesumfanges, seit 2 Tagen Anschwellung der Beine, Athemnoth. Aus dem Befund: Urin: Alb. positiv, Esb. 1 $^0/_{00}$, spec. Gew. 1,020. Dyspnoe auch in der Rückenlage. Herz: nach rechts und links verbreitert, desgleichen der Spitzenstoss. An der Spitze systol. Geräusch 2. Pulmonalton verstärkt. Beide hintere untere Lungengrenzen wenig verschieblich. Fundusstand 2 Querfinger unter dem Proc. xiph. Post partum: Uterus sehr gut contrahirt, 2 Querffnger unter der Nabelhorizontale; kräftige Nachwehen, Blutung gering. 10 Uhr 45 Min. p. m. Placenta spontan, vollständig. Uterus sehr gut contrahirt, $^1/_2$ Querfinger unter dem Nabel. 11 Uhr 10 Min. plötzliche Erschlaffung des Uterus, starke Blutung. P. 64. 11 Uhr 18 Min. p. m. intramusculäre Injection 1 ccm Lösung vom 15. 5. Nach 3 Min. keine Wirkung; um nicht zulange zu warten, 11 Uhr 23 Min. percutane uteromusculäre Injection (3 Theilstr. einer frischen Lösung 1 : 10 000), Uterus 2 Querfinger unter der Nabelhorizontale. Es treten auf: Blässe, Unruhe, Herzpalpitation. Sofortiges Abbrechen der Injection; nach 1 Sec. sind die subjectiven Erscheinungen geschwunden; der Puls war zunächst während 12 Sec. beschleunigter und gespannt, dann irregulär und verlangsamt, 3 Sec. p. inject. hatte die Spannung im Arteriensystem noch bestanden. Beim Entfernen der Injectionsnadel blutete es etwas aus der Einstichstelle, die auf Druck steht; entsprechend der Injectionsstelle liess sich auf der Vorderfläche des Uterus eine 50-Pfennigstück grosse Vorwölbung feststellen (Subperiton. Hämatom). Uterus zunächst nicht sofort wie gewöhnlich contrahirt; nach $1^1/_2$ Min. p. inj. wird der Uterus steinhart, keine Blutung mehr. 11 Uhr 45 Min. beim Nachlassen des Tonus auf Minimalreiz sofortige Härte. Gesammter Blutverlust (soweit bestimmbar) 550 g, nicht vollständig. Compression der sehr schlaffen Bauchdecken. Wochenbett afebril, 16. Tag entlassen; Kinder langsam gediehen (Mangel an Muttermilch).

Zusammenfassung: Eine nach einer 7 Stunden dauernden Zwillingsgeburt (durch Hydramnios complicirt) einsetzende Atonia uteri wird erst auf percutane uteromusculäre Suprarenininjection gestillt (intramusculäre Injection blieb noch nach 3 Minuten ohne Wirkung und dann war sie gering). In diesem Falle war aber auch deren Einfluss verzögert. Diesen Umstand möchte ich so

erklären: es ist bei der uteromusculären Injection die wirksame Substanz unmittelbar in die Blutbahn gekommen (toxische Nebenerscheinungen). Dadurch wurde ein grösserer Theil durch den O des Blutes oxydirt und unwirksam gemacht, nur ein kleiner Rest konnte sich im Uterus electiv binden. Immerhin war in Anbetracht der überhaupt verabfolgten Dosis die verzögerte Wirkung noch stark genug, die gewohnten Erscheinungen (maximale Contraction, Steigerung der Erregbarkeit und die Blutstillung) unverkennbar zu äussern. Die Ursache der Atonie haben wir in der primären Gebärmutterwandüberdehnung (Gemini, Hydramnios) und den äusserst schlaffen Bauchdecken zu erblicken; ich habe daher nicht verabsäumt, nachdem ich jene Ursache durch Suprarenin zu paralysiren gesucht hatte, auch der anderen Indication durch sofortige Bandage des Bauches gerecht zu werden. Nichtsdestoweniger resultirte im Wochenbett eine ausgesprochene Subinvolutio.

Seit Abschluss der methodischen Prüfung des Suprarenins haben wir noch in einer weiteren Reihe von leichteren und mittelschweren Atonien etc. das Mittel therapeutisch mit nie versagendem Effect angewendet; Ergotinpräparate haben wir im letzten Vierteljahr nicht mehr anzuwenden brauchen. Ich unterlasse, um nicht zu weitschweifig zu werden, die Anführung weiterer Krankengeschichten.

Aus der Mittheilung dieser Beobachtungen dürfte m. E. die Wirksamkeit der Nebennierenpräparate unverkennbar erscheinen: das momentane Verschwinden der atonischen Zustände, augenblicklich auftretendes Sistiren der Blutung, maximale Uteruscontraction und gesteigerte Erregbarkeit, sind zwar nur festgestellt durch die Controle von Auge und Hand; wo der Effect aber so plötzlich auftritt, ein fast blitzartiger Umschwung in der Situation vor sich geht, da kommt diesen Feststellungen, die noch dazu von allen Anwesenden ohne Weiteres erhoben werden mussten, die Bedeutung möglichster Objectivität zu, wie sie auch von einer graphischen Darstellung exacter kaum erwartet werden kann. Dazu kommt noch, wie aus den Protokollen zu den klinischen Versuchen ersichtlich ist, die beschleunigte Loslösung der Placenta, spontane Ausstossung derselben (zwischen 4 und 30 Min. p. inj.), die stets ohne besondere Blutung erfolgte. Schädliche Folgen aus dieser präcipitirten Geburt der Secundinae konnte ich, auch im Wochenbett, nicht constatiren. Der conservative Standpunkt unserer Klinik, der mit der exspectativen Nachgeburts-

leitung identisch ist, wird durch diese meine Versuche nicht berührt; ich führe diesen bei der systematischen Prüfung des Suprarenins in der Nachgeburtsperiode erhobenen Befund nur besonders an, weil er mir ein weiteres Beweismittel für die erwähnte Leistungsfähigkeit des Suprarenins scheint.

2. Anwendung des Präparates zur Geburtserregung.

Die wiederholte Beobachtung, dass das Suprarenin keineswegs nur tetanische Contractionen auslöst, dass vielmehr eine Erregbarkeit des Uterus der Gestationszeit und Regularisirung der Wehenthätigkeit resultirt, veranlasste mich, einen Schritt, vorsichtig tastend, weiterzugehen und unser Mittel auch darauf zu prüfen, ob sich nicht vielleicht durch dasselbe primär Wehen auslösen liessen. Hinweise derart waren bereits in der Literatur vorhanden; so wurde beispielsweise die Gravidität als Contraindication angesehen für die Suprareninanämisirung bei irgend einem operativen Eingriff, weil man die Auslösung von Contractionen in der Uterusmusculatur befürchten müsse. Zwar sah Braun in vier Fällen, wo er bei Schwangeren kleine Suprarenindosen zu operativen Zwecken anwandte, keine Uteruscontraction auftreten. Das Maassgebende sei zur Vermeidung derartiger ungewollter Wirkungen eine vorsichtige Dosirung.

Ich werde im Folgenden zeigen können, dass durch kleine intramusculäre Suprarenininjectionen thatsächlich am graviden Uterus Wehenthätigkeit auszulösen ist und zwar, ohne dass die Gravidität sich in einem weit vorgeschrittenen Stadium befinden müsse, in welchem die natürliche Erregbarkeit an und für sich gesteigert ist; besonders ausgeprägt ist natürlich auch hier der Effect der uteromusculären Application.

Meine Untersuchungen wurden bei Frauen vorgenommen, bei denen die Unterbrechung der Schwangerschaft aus irgend einem Grunde indicirt war.

H., Karoline, 37 J., VIII p. Plac. praev. lat. dextra. Eihautstich, Wendung, Manualhilfe. Aus der Anamnese: 3. Geb. partus praematur. im 7. Monat (Hydramnios); 4. Geb. ebenfalls im 8. Monat; Austreibungszeit in diesen beiden Geburten verzögert. Letzte Menses 6. 10. 06. Erste Kindsbewegung Februar 07. Seit 4 Wochen abnorme Grössenzunahme des Leibes; vor 7 Tagen hörten ziemlich plötzlich die früher häufigen und kräftigen Kindsbewegungen auf, deshalb Aufnahme in die Klinik. Aus dem Befund: Urin spez. Gew. 1030; Leibesumfang 105 cm. Fundusstand 2 Querfinger unter dem Proc. xiph. Lage der Frucht nicht festzustellen. 13. 5. Versuch (siehe Curve VII. 1). Da am folgenden Tage

wegen Hydramnios, abgestorbener Frucht die Gravidität unterbrochen werden soll, wird zunächst von 3 Uhr 31 Min. p. m. ab, durch wiederholte Suprarenin-Injection versucht, die Geburt anzuregen.

Deutliche und unzweifelhafte wehenartige Contractionen des vorher völlig unerregbaren Uterus (von der Frau Anfangs als reine Zusammenziehungen, Hartwerden des Leibes, später als Wehen bezeichnet). Nach der 6. Injection Exploration 10 Uhr 5 Min. p. m. Während einer deutlichen Contraction: innerer Muttermund contrahirt, nur mit Widerstand für den Finger durchgängig. Portio fingergliedlang, Os externum und Cervicalcanal bequem für 2 Finger durchgängig (bei der Aufnahme am 10. 5. Befund: Os ext., Cervicalcanal und Os int. für 1 Finger bequem durchgängig). 14. 5. Da die Wehen nicht ordentlich einsetzten, Einleitung der künstlichen Frühgeburt. 9 Uhr 15 Min. a. m. Blasenstich; missfarbiges Fruchtwasser (2000 ccm, spec. Gew. 1007). Beim Touchiren: rechts neben dem inneren Muttermund weiches Gewebe — Verdacht auf Plac. praev. bezw. tiefen lat. Sitz. 10 Uhr 30 Min. a. m. starke Blutung (Plac. praev.), keine Wehen bis jetzt. Metreuryse (300 ccm $^1/_2$ proc. Lysol), darauf sofort schwache Contractionen. Der aus therapeutischen Gründen eingeführte Ballon wird zur Wehenschreibung und zur Demonstration der Suprareninreizwirkung (siehe Curven!) benützt. 4 Uhr 12 Min. p. m. uteromusculäre S. R. Injection Gleich darauf Uterus im Ganzen härter, steinhart an der Injectionsstelle. Dauer der Contraction 2 Min. Das Härterwerden auch von der Pat. deutlich empfunden. Die Pausen zwischen den einzelnen Wehen kürzer; 4 Uhr $13^1/_2$ Min. der Metreurynter in die Scheide ausgestossen — Schluss der Schreibung. Es blutet wieder stark, daher Wendung; rechts hinten im kleinhandtellergrossen Muttermund deutlich Placentargewebe. Gewichtsbelastung am linken Bein; Partus 5 Uhr 56 Min. (Geburtsdauer 8 Stunden 35 Min.). Uterus gut contrahirt. 6 Uhr 5 Min. Spontanausstossung der Placenta, vollständig, hochgradig anämisch; der Pol, der vorliegt, aufgefasert. Keine Blutung. Uterus sehr gut contrahirt 3 Querfinger breit unter dem Nabel. Frucht macerirt. 1570/40. Wochenbett afebril (am 12. Tage gegen ärztlichen Wunsch entlassen). 15. 5. Versuch (siehe Curve VIII, 1). Im Laufe des Tages mässig durchblutete Vorlage. Nachwehen.

Zusammenfassung: Bei einer siebenmonatigen Gravidität (Hydramnios, abgestorbene Frucht) gelingt es, am völlig unerregbaren Uterus durch kleine intramusculäre Suprarenininjectionen (im ganzen 6 Injectionen) eine regelrechte Thätigkeit der Gebärmutter auszulösen: kräftige, rhythmische Contractionen, die die Patientin nur als solche und „Ziehen im Kreuz“, später als Wehen, empfindet. Ein objectiver Fortschritt in der Eröffnungswehenthätigkeit war nicht zu constatiren.

Da am folgenden Tage nach Blasensprengung ebenfalls keine richtige Wehenthätigkeit auszulösen ist, Metreuryse, besonders mit Rücksicht auf die einsetzende Blutung der Placenta praevia. Die von dem Metreurynter übertragenen intrauterinen Druckschwankungen, die nach dem beschriebenen Verfahren als Wehencurve aufgezeichnet wurden, ergeben:

1. Nach der Form eine völlige Uebereinstimmung mit denjenigen von Schatz (Tafel II) und Dönhoff (Tafel IX und X) — reine Eröffnungswehen. Die Curven haben deshalb auch einen besonderen Werth, weil sie frei von accidentellen Bewegungen sind. Die Patientin blieb ausserordentlich ruhig liegen, doch glaube ich nicht, dass dies allein als Grund angesehen werden darf. Der Gad'sche Wellenschreiber vermeidet leichter die Uebertragung allerfeinster Druckregungen, z. B. von der Umgebung, Bett, Boden etc., als das Fick'sche Schreibmanometer, womit z. B. Dönhoff arbeitete; bei der von Schatz benutzten Schreibung (Ludwig's Manometerschreibung) kommen noch die Eigenschwankungen des Hg hinzu.

2. Eine zweifellose Zunahme der Wehenstärke und Frequenz nach der Suprarenininjection.

3. Eine Regularisirung der Wehenthätigkeit (rhythmische Action, regelmässige Intervalle, Verlängerung des absteigenden Curvenastes, längere Dauer der Einzelwehen).

4. Eine stürmische Thätigkeit nach uteromusculärer Injection (momentanes Aufschnellen des ansteigenden Curvenschenkels). Da unter der Kraft dieser mächtigen Contraction der Metreurynter in die Vagina ausgestossen wird, wird dieses Wehenbild nicht vollendet. Doch sieht man noch über dem in der Vagina befindlichen Ballon die palpatorisch als enorm kräftige Wehe constatirte Contraction rudimentär aufgeschrieben; offenbar hatte diese durch die uteromusculäre Injection ausgelöste Wehe tetanischen Charakter. Sonst zeigen die Curven niemals Andeutungen tetanischer Contractionen.

Br., Anna, 40 J., XI p. Grav. Mens. $^3/_4$, künstlicher Abort (Laminaria, Metreuryse, Extraction), manuelle Ausräumung der Placenta (Geburtsdauer 22 Stunden). Aus der Anamnese: Idiotie weder in der Familie des Gatten, noch in der eigenen Familie; luetische Infection negirt, keine Blutsverwandtschaft mit dem Gatten. Mann Alkoholiker. Die Kinder der 3 ersten Geburten (bis 1890) gesund. Alle Kinder der folgenden 6 Geburten, mit Ausnahme der 9. Geburt (lebensunfähige Zwillinge), weisen krankhafte Störungen des Gehirns auf: Epilepsie, Hirnhautentzündung, Idiotie, Lähmungen. Pat. wird, da sie befürchtet, wiederum ein gehirnkrankes Kind zu gebären, der Klinik zugewiesen, zur Unterbrechung der Schwangerschaft. Nach Concilium mit den Psychiatern[1]) und Untersuchung der kranken noch lebenden Kinder von psychiatr. Seite Abortus beschlossen. Aus dem somatischen Befund nichts Besonderes:

1) Der Fall wird vom psychiatrischen Gesichtspunkte aus durch Herrn Dr. Ranke (Psychiatr. Klinik) publicirt werden.

psychisch äusserst labil. Aus dem Geburtsverlauf: 27. 5. 5 Uhr 30 Min. p. m. Laminaria, geringe Erregbarkeit des Uterus. 28. 5. 6 Uhr p. m. Metreuryse (80 ccm Inhalt), dabei wird aus Versehen die Eiblase gesprengt, Abgang geringerer Mengen Blutes. 7 Uhr 30 Min., es können Contractionen beobachtet werden. 8 Uhr p. m. der kleine Ballon auf leichten Zug anlässlich einer Manipulation an den übertragenden Schläuchen (Wehenschreibung) ausgestossen. 9 Uhr 30 Min. p. m. Einlegen eines Metreurynters (280 ccm). 9 Uhr 40 Min. deutliche Contraction von 10—15 Sec. Dauer. 10 Uhr 50 Min. intramusculäre Injection 1 ccm, 11 Uhr 10 Min. die Contraction stärker als zuvor, doch noch unbedeutend (aus Curvenschreibung und Palpation festgestellt). 11 Uhr 15 Min. 2. Injection. Wehenthätigkeit kaum beeinflusst. 11 Uhr 41 Min., der Uterus spricht auf kurzen Massagereiz besser und deutlicher an. Der Ballon bleibt über Nacht liegen und in Verbindung mit der Schreibevorrichtung.

29. 5. Während der Nacht schlechte Wehenthätigkeit. 9 Uhr 5 Min. a. m. intramusculäre Injection (Lösung vom 28. 5.) Catheterismus. Keine sichtbare Wirkung, daher 9 Uhr 45 Min. 2. intramusculäre Suprareninjection; von da ab frequentere, doch schwache Wehenthätigkeit. 10 Uhr 25 Min. uteromusculäre Injection (4 Theilstr. frischer Lösung 1 : 9). Blässe, Herzangst, Schwindel im Kopf, ängstliches Aussehen; Uterus sofort steinhart, sehr erregbar; von da ab zweifellose Verstärkung und Regularisirung der Wehen. 10 Uhr 50 Min. deutliche Congestionirung des Kopfes (Gefühl der Aufregung). 11 Uhr a. m. Uterus gleichmässig schlaff, über Nabelhöhe, sinistroponirt, anscheinend Blut im Cav. uteri; mechanisch noch ausgesprochen erregbar. 11 Uhr 15 Min. erneute intramusculäre Injection 1 ccm: frequente kräftige Wehen, die deutlich als solche empfunden werden. 12 Uhr der Metreurynter ausgestossen. 12 Uhr 15 Min. Extraction des Foetus in leichter Narkose, bis zum Kopf möglich; von einer vollständigen Extraction zur Schonung des Kopfes (Gehirnuntersuchung durch den Psychiater) Abstand genommen; äusserer Muttermund leicht, der innere eben für Mittelfinger durchgängig; Gewichtszug 250 g. 3 Uhr 30 Min. p. m. Spontangeburt vollendet. Ausräumung der Secundinae, leichte Blutung; intrauterine Spülung, Scheidentamponade, Wochenbett afebril (9. Tag auf Wunsch, aus häuslichen Gründen, entlassen).

Zusammenfassung: Auch hier ist es bei einer Aborteinleitung im 3.—4. Monat möglich, die Uterusthätigkeit, die auf Laminaria, Metreuryse schlecht ansprach, durch intramusculäre Injectionen anzuregen und zu regularisiren. Dieser Fall beansprucht zu dem gewollten Zweck, entsprechend seiner primären schlechteren Erregbarkeit, mehrfacher Injectionen. Die uteromusculäre Injection löst eine tetanische Wehe aus, später ist die Erregbarkeit und Tonussteigerung ausgesprochener. Zur Spontanausstossung des Uterusinhaltes kam es auch in diesem Falle nicht. Die Curven bestätigen auch hier die rein klinischen Beobachtungen.

K., Katharina, 35 J., II p. Grav. mens. $^5/_6$. Abortus artefic. (Geburtsdauer 6 Stunden 40 Min.). Prolapsrecidiv; völlige Inversion der Vagina, Prolaps der Portio (Decubitalgeschwür derselben). Frühzeitiger

Blasensprung; Selbstinfection. Aus der Anamnese: 1893 und 1898 Prolapsoperationen, nach 2 Jahren Recidiv. 1. Geburt vor 16 Jahren, spontan, sehr schnell, ohne Hülfe einer Hebamme. Seit dieser Graviditat Vergrösserung des Prolapses und Geschwüre an der Portio. Therapie: Sitzbäder, essigsaure Thonerde. 6. 6. 5 Uhr p. m. Fruchtwasserabfluss, transferirt von der Isolirstation in den Geburtssaal; keine Wehen, keine Explor. $^1/_2$ proc. Lysolvorlage. 7. 6. Prolaps spontan zurückgegangen. Temperatur Vormittags 39,9, Puls 116. Temperatur Nachmittags 39,8, Puls 114, daher Einleitung des Abortes. 5 Uhr 55 Min. p. m. Versuch (siehe Curve IX, 1); 5 Uhr 59 Min. intramusculäre Injection 1 ccm; deutliche Contraction. 7 Min. p. inj. in Pausen von 2—5 Min. Wehen von $^1/_2$—3 Min. Dauer. 6 Uhr 30 Min. p. m. Dilatation mit Hegar bis No. 22, Metreuryse (130 ccm); wegen des Prolapses und der nöthigen Tamponade Ballonschreibung nicht möglich. 8 Uhr p. m. Wehen alle 2—6 Min., Dauer $^1/_4$—$^1/_2$ Min. 10 Uhr 8 Min. Metreurynter geboren. 10 Uhr 20 Min. in Narkose combinirte Wendung und Extraction. Intrauterine Spülung; mässiger Contractionszustand, keine Blutung. 1 Uhr 20 Min., da die Frau blutet, nach intramusculärer Injection — sofortige gute Contraction, zunächst keine Blutung — Expressionsversuch der Placenta, gelingt nicht. 8. 6. 12 Uhr 10 Min. a. m. manuelle Placentarlösung: 1 Theil der Placenta bereits gelöst oberhalb des inneren Muttermundes, der andere Theil haftet am Fundus nahe der rechten Tubenecke. 12 Uhr 30 Min. Uterusspülung, Injection von Aronson's Serum (40 ccm = 800 I. E.). Wochenbett febril (15. 6. Abimpfung des Uterussecrets: Streptococcus longus in Reincultur, Grampositive Kokken), zur Zeit noch in klinischer Behandlung.

Zusammenfassung: Ein sechsmonatig gravider Uterus, der nach frühzeitigem Fruchtwasserabfluss völlig unerregbar blieb, antwortet auf intramusculäre Suprarenininjection prompt mit Uteruscontractionen, die als solche empfunden werden; kein Wehenschmerz. Mit Rücksicht auf die dringliche Indication einer möglichst raschen Entleerung des Uterus konnten die Suprarenindosen nicht fortgesetzt werden, um eventuell eine Spontanentleerung herbeizuführen; dies schien nach den Beobachtungen in den beiden letzten Fällen der Geburtserregung höchst unwahrscheinlich. Der Prolaps und die zu seiner Reposition nöthige Tamponade gestatteten keine intrauterine Ballonschreibung. Die intramusculäre Suprarenininjection in der Nachgeburtsperiode hatte sofort Contractionserregung und Sistirung der Blutung zur Folge. Dass die Spontanausstossung der Placenta ausblieb, ist aus der starken Adhärenz zu erklären, die die bei der suprareninerzeugten Contraction ausgeführte Credé'sche Expression nicht überwand. Von einer uteromusculären Injection ist mit Rücksicht auf den schweren Krankheitszustand der Frau Abstand genommen worden.

Hierher gehört auch die Mittheilung des folgenden Falles:

K., Walburga, 18 J., I p. Einfach plattes Becken, tote Frucht, protrahirte Geburt (Austreibungszeit). Wehenschwäche (Geburtsdauer 39 Stunden 26 Min.). Beim Eintritt in den Kreisssaal (8. 5. 7 Uhr 45 Min. a. m.) keine kindlichen Herztöne festzustellen, wechselnde Wehenthätigkeit. 9. 5. 12 Uhr 10 Min. a. m., die Geburt schreitet nicht fort, obwohl der Schädel ins Becken fest eingetreten ist. Nach der Exploration Abfluss von missfarbigem Fruchtwasser. 9. 5. seit 5 Uhr a. m. ist bei gelegentlich guten Wehen der Schädel eben in der Schamspalte sichtbar. 8 Uhr 5 Min. Versuch (siehe Curve V, 1). Uteromusculäre Injection 0,2 ccm (0,5 : 4,5). 8 Uhr 5¼ Min.: es folgen etwa in Pausen von 1 Min. nunmehr sehr kräftige Wehen von über ½ Min. Dauer, kräftiger Drang mitzupressen. 8 Uhr 9 Min., Schädel wird mit grösserer Circumferenz in der Vulva sichtbar. Die Wehenpausen werden immer kürzer, 20 Sec. 8 Uhr 26 Min. erfolgt (20 Min. p. inj.) die Spontangeburt, unter geringem Mithelfen von aussen. (Die Bauchdecken sind sehr schlaff und wirken trotz Dranges zum Pressen nicht.) Keine Blutung. Während ½ Stunde war der Uterus härter, dann war er weich (unter dem Mitteltonus). 9 Uhr 40 Min. Blase voll, Uterus 2 Querfinger über dem Nabel, Catheterismus. 9 Uhr 52 Min. Uterus in Nabelhöhe, Fundus von breiter Form; 10 Uhr Fundus dachfirstförmig, der Uterus ist steinhart, besonders das rechte Horn. Es wird, ohne den Uterus zu berühren, lediglich zur Compensation der Rectusdiastase und um den intraabdominalen Druck auf den contrahirten Uterus wirken zu lassen, die Bauchdecke gespannt (wie früher beschrieben). Spontanausstossung der Placenta, vollständig. Gemessene Blutmenge 800 ccm. 10 Uhr 6 Min., auf Minimalreiz wird der Uterus intensiv hart. Diese intensive Härte dauert während 1½ Min. an, darnach allmähliches Abklingen zum Mitteltonus. Frucht macerirt, 3740/52,5. Wochenbett ungestört (am Abend des 1. Tages 38,2, Puls 108). Am 13. Tag entlassen. Pat. übte in der Klinik Ammenthätigkeit aus, Kind gedieh. 2. Tag Versuch (siehe Curve V, 2). 6 Uhr p. m., seit der Injection Uterus in gesteigertem Tonuszustand. 3. Tag Versuch (siehe Curve V, 3); 6 Uhr 20 Min., Pat. merkt deutlich „es zieht sich etwas zusammen". 9. Tag Uterus 4 Querfinger über der Symphyse (subinvolutio), äusserst schlaffe Bauchdecken. Versuch (siehe Curve V, 4).

Zusammenfassung: Bei einer Primipara (einfach plattes Becken, vorzeitiger Blasensprung), bei der die Geburt in der Austreibungszeit in Folge Wehenschwäche seit 3 Stunden stockte, gelang es durch eine uteromusculäre Injection, die Spontangeburt 20 Minuten später herbeizuführen; es hatten sich sofort sehr kräftige Presswehen von über ½ Minute Dauer eingestellt.

3. Anwendung des Präparats im Wochenbett.

Aus den übrigen am Schlusse der Arbeit beigegebenen Protokollen, die ich zur Vermeidung von Wiederholungen und Weitläufigkeiten nicht einzeln discutiren will, lässt sich Folgendes ableiten: In den frühen Wochenbettstagen reagirt der Uterus auf

Suprarenininjection, gleichviel ob intramusculär (subcutan) oder uteromusculär einverleibt, nicht anders, wie in der Nachgeburtsperiode. Nur macht sich die individuell schwankende Reactionsfähigkeit hier schon deutlicher bemerkbar. Je mehr die Geburt zurückliegt, um so schwerer ist mit der gewohnten Dosis ein Reizeffect zu gewinnen; um ihn ausgesprochen zu erzielen, bedarf es der Wiederholung der Einzeldosen, so dass man an eine Summation der einzeln gebundenen Mengen denken möchte. Aus der Bindung resultirt auch hier eine zuweilen über Stunden dauernde Steigerung der individuellen natürlichen Erregbarkeit, die sich auch darin äussert, dass retinirte Blutcoagula ausgestossen werden oder eine erhöhte Lochienausscheidung während dieser Zeit einsetzt. Acute Blutungen im Wochenbett, insofern sie nicht auf Verhaltung von Nachgeburtstheilen beruhen, lassen sich durch Suprarenin wirksam bekämpfen; die Erschlaffungszustände der Bauchdecken erfordern die übliche Behandlung und unterstützen die Beseitigung der Erschlaffung des Uterus.

Zur Behandlung der Subinvolution eignet sich das Suprarenin nicht. Dies erklärt sich aus der relativ acuten Wirkung und der Zerstörbarkeit des aufgenommenen bezw. gebundenen Präparates. Man müsste, wollte man doch die Subinvolution mit Suprarenin dauernder beeinflussen, eine regelrechte Injectionscur während Tage durchführen. Das habe ich vorläufig noch nicht gethan. Wenn ich auch in Folge der an einem Tage wiederholt gegebenen Dosen keine schädlichen Wirkungen sah, über die in der Literatur diesbezüglich berichtet wird, anatomische Veränderungen der Haut, Gefässe etc., so nahm ich davon Abstand, weil mir nach meinen Untersuchungen über die Art der Wirkung ein Erfolg nicht vielversprechend war. Für die Behandlung der Subinvolution leisten die physikalischen Behandlungsmethoden erfahrungsgemäss Besseres. Doch dürften auch in jener Richtung Versuche unternommen werden können.

4. Sonstige Anwendung des Suprarenins in der Geburtshülfe.

C., Franzisca, 27 J., V p. Seit 27. 2. ununterbrochen Blutung. 25. 3. aus dem Os ext. hellrothes Blut; Uterus kleingänseeigross, weich, retrovertirt. Cervicalcanal bequem für den Mittelfinger durchgängig. Im Cavum weiche Massen zu tasten, die sich bei der Abrasio mit der grossen stumpfen Curette als retinirtes coagulirtes Blut und Placentarreste erweisen. Injection von 1 ccm Suprarenin in die Portio; Uterus sofort

hart. Blutung steht. Die Abrasio lässt sich innerhalb des von den retinirten Massen scharf abgegrenzten und contrahirten Uterus sehr gut durchführen. Intrauterine Spülung; keine Nachblutung, Uterus dauernd gut contrahirt.

J., Bertha, 19 J., II p. Subinvolutio uteri (Placentarretention?). Eintritt 23. 3. Geburt vor 14 Tagen. Wegen starker Blutung ex atonia poliklinische Hülfe. Credé'sche Expression; Placenta anscheinend vollständig. 5. Tag p. p. Pat. steht auf, starke Blutung; Bettruhe. Am 14. Tage beim Aufsein plötzlich starke Blutung. Poliklinische Hülfe: Tamponade, Einweisung in die Klinik. Aus dem Befund: Anämisches Aussehen, Herzbefund normal, doch arhythmische Schlagfolge. Gynäkol.: In der Mitte zwischen Nabel und Symphyse der Fundus uteri. Vagina purpurroth, Portio schlecht gebildet, stark livide Verfärbung, geringe Erosion. Uterus retroflectirt, aufrichtbar, kindskopfgross. Nach der Exploration viel hellrothes Blut aus dem Muttermund. Bettruhe, Eisblase. Die nächsten Tage heisse Scheidenspülungen wegen mittelstarker Blutungen. 27. 3. 8 Uhr 15 Min. p. m. sehr profuse Blutung. 9 Uhr 15 Min. Exploration: aus dem offenstehenden Os ext. reichlich helles Blut. Sondenlänge 14 cm; Hegar-Dilatation. Spülung des Cavum uteri; die Curette fördert verdickte Schleimhaut zu Tage. Uteruswandung äusserst schlaff. Injection von 0,00002 Suprarenin in die Portio. Uterus sofort hart, mit der Curette feststellbar. Portio selbst blass. Puls gespannt, keine sonstigen Nebenerscheinungen. Nunmehr kann ergiebigere Abrasio ohne Verletzungsgefahr durchgeführt werden; dabei wird von der Mitte der hinteren Wand ein dattelgrosser Placentarrest, der vorher der Curette völlig unzugänglich war, entfernt. Intrauterine Spülung; zur Vorsicht Tampon. Post operat. Puls hart, 96. Mikrosk.: Endom. p. p.; starke Entzündung des Schleimhautstromas; Retentio decid. et chorii; afebriler Verlauf. 6. 4. Entlassungsbefund: Uterus anteflect. beweglich, fest, enteneigross. Portio fingergliedlang, Muttermund geschlossen.

B., Emma, 25 J., II p. Endom. p. p. Abrasio. Aus der Anamnese: 8. 5. Spontane praecipitirte Geburt. Keine Nachblutung; afebriles Wochenbett (am 3. Tage aufgestanden). Placenta angeblich vollständig. 14 Tage gestillt. Seit 5. 6. starke Blutung, acut einsetzend, zur Zeit der Aufnahme geringer. Aus dem Befund: hochgradige Anämie. Herz: 2. Aortenton etwas accentuirt Harn frei; Corpus kleingänseeigross, Sondenlänge 9,5 cm, sonst entsprechender puerper. Befund. 8. 6. 6 Uhr 30 Min. p. m. (siehe Curve IX, 2). Dilatation mit Hegarstiften bis No. 19. Austastung: Cavum glattwandig. Abrasio: wenig hypertrophische Schleimhaut. 6 Uhr 40 Min Suprarenin-Reizversuch durch Injection in die Portio, die etwas anämisch wird. Blässe der Lippen, Ohnmachtsgefühl. Stark irregulärer, gespannter Puls (76—80). 6 Uhr 41 Min. Wohlbefinden, Gesichtsfarbe wie vorher. 7 Uhr: Puls 84, keine Blutung. Nach Entfernen der Hakenzange Blutung aus der Portio, auch aus dem Cavum kommt Blut; daher Vaginaltamponade. Wochenbett am 1. Tag 39,2, Puls 106 (Reaction auf Abrasio?), dann glatter Verlauf (entlassen am 10. Tag).

Zusammenfassung: Diese Mittheilungen lehren, dass in Fällen, wo eine Ausräumung des Uterus, sei sie digital oder instrumentell, oder eine Abrasio im Spätwochenbett bei schlechtem

Contractionszustand nöthig werden, das Suprarenin mit Vortheil zur Herbeiführung einer festeren Consistenz der Uterussubstanz und zur Verhütung von Perforation angewandt werden kann. Wählt man die Injection in die Portio, so kann sie bei reactionsfähigen Personen den gewollten Effect haben; doch gilt auch hier für diese Art der uteromusculären Injection dieselbe Vorsicht, die Läsion der Gefässe und die dadurch unmittelbar in die Blutbahn erfolgende Einspritzung zu vermeiden, wie der Fall B. zeigt. Daher war die Wirkung auch äusserst geringgradig und flüchtig.

Gesammtüberblick über die klinischen Resultate; Indicationen für die Anwendung des Suprarenins in der Geburtshülfe.

Die Grundeigenschaften unseres Mittels bestehen in einer ausgesprochenen Beeinflussung der Uteruscontractionen und in einer vorübergehenden Vasoconstriction der Gefässe im Allgemeinen und der Uterusgefässe im Besonderen. Die Einwirkung auf die uterinen Contractionen ist um so ausgesprochener, je erregbarer der Uterus von Hause aus ist, oder durch den Einfluss der betreffenden Gestationsperiode geworden ist. Daher sehen wir das gesetzmässige Verhalten der Suprareninwirkung, dass es als uterines Reizmittel keine Ausnahmestellung einnimmt, von der experimentell und klinisch begründeten Thatsache: jeder Reiz, sei er physikalischer Natur (mechanisch, thermisch, elektrisch), oder chemisch (pharmakologische Agentien: Ergotin, Spasmotin, Hydrastinin, Chinin etc.), oder rein psychisch, findet bei primär gesteigerter Erregbarkeit bessere Angriffspunkte für seine uterine Wirkung. Und ferner, dass mit der physiologischen Abnahme der Erregbarkeit, wie im Wochenbett, auch die Reizwirkung gleichmässig erschwert wird bei gleichbleibender Dosis und nur durch Steigerung der Dosis sich erreichen lässt. Die eine Componente für die therapeutische Anwendung des Suprarenins in der Geburtshülfe, die locale Vasoconstriction, ist eine flüchtige; sie allein würde uns nicht in den Stand einer rationellen Anwendung in unserem Fache befähigen, abgesehen natürlich von den Fällen, in denen Suprarenin zur augenblicklichen Anämisirung bei Operationen am nichtgraviden und vor Allem am graviden Uterus benützt würde. Eine nachhaltigere Anämisirung kann nur auf indirectem Wege insofern erwartet werden, als die Uteruscontractionen auf den Blutzufluss hemmend einwirken. Denn den wesentlichsten Gewinn schenkt uns zu einer Blutstillung das

neue „Uterinum“ durch die andere Componente seiner Wirkungsweise, die uteromusculäre. Zu einer Zeit, wo die Vasoconstriction bereits abgeklungen ist, besteht noch deren Wirkung in recht intensiver Weise; aus der Intensität, der langen Dauer der gesteigerten Erregbarkeit und der Regularisirung der uterinen Arbeitsleistung, d. h. der Contractionsformen, muss an eine elective Giftbindung irgendwo im Uterus gedacht werden; man gewinnt den Eindruck, als ob irgendwo „avide Receptoren“ eine Verankerung des Suprarenins gestatteten. Ein Beweis für diese Auffassung, zu der die klinischen Erscheinungen drängten, war freilich nicht zu erbringen; experimentelle Analoga liegen vor. Wenn das allgemeine Gesetz vom neurogenen Angriff der Nebennierenpräparate für den Uterus keine Einschränkung erfährt, und dies scheint für die Wirkung am Uterus am wenigsten zutreffend, so werden wir zu der weiteren Hypothese veranlasst, dass die Giftbindung im Nervenapparat (Nervenendfasern) vor sich gehe, deren Folge sich in einem postganglionären Axonreflex als specifische Uteruswirkung äussere. Diese meine Annahme stellt kein Novum dar; schon eine Reihe von Autoren (A. Kohn's chromaffine Zellen im Bereiche des N. sympathicus als Bindungsort; Goldschmidt's Vermuthung der Giftverbreitung auf dem Sympathicuswege und des peripheren Angriffs durch die Endverzweigungen dieses Nerven) haben sich in ähnlichem Sinne ausgesprochen. Diese Theorie wäre ein physiologisches Analogon für die von Hans Meyer exact bewiesene Erscheinung des Nervenverbreitungsweges des Tetanusgiftes. Die Entscheidung in dieser Frage können vielleicht Experimente in Nachahmung des O. B. Meyer'schen Zwillingspräparatenversuches oder solche Versuche bringen, die eine quantitative Giftbindungsbestimmung zulassen, wie sie beispielsweise durch die schöne Methode der physiologischen Werthbestimmung des „Adrenalins“ von R. Ehrmann (Wirkung auf den Dilatator pupillae des enucleirten Froschauges) ermöglicht wird.

Die Wirksamkeit des Suprarenins ist, nach seinem Charakter als vorzüglich local wirkendes Mittel, in hohem Maasse abhängig von der Application. Die intravenöse Injection ist, abgesehen von ihrer schon bei minimalen Dosen auftretenden ausserordentlichen Gefährlichkeit, von zu flüchtigem und bei verschiedenen Individuen ungleichmässigem Effecte und daher für therapeutische Zwecke völlig unbrauchbar; sie lässt eine vollkommene Ausnützung beim Suprarenin nicht zu, im

Gegensatze zu dieser ihrer Bedeutung bei anderen pharmakologischen Stoffen.

Bessere Erfolge im therapeutischen Sinne weist schon die intramusculäre (subcutane) Injection auf; die gewünschte locale Wirkung am Uterus tritt unzweifelhaft in die Erscheinung.

Von den am Uterus an Ort und Stelle einwirkenden Applicationsarten ist die souveränste die uteromusculäre Injection in die Corpusmuskelsubstanz; inconstante Effecte zeigt die Portioeinspritzung. Dies letztere gilt in noch höherem Grade für die intrauterine Berieselung.

Die Einspritzungen sind völlig schmerzlos, wenn das Einstechen nur rasch und die Injection selbst unter nicht zu starkem Druck vorgenommen wird. Locale Reizerscheinungen habe ich niemals beobachtet.

Die Stärke der Dosis möchte ich nicht für einen so hervorragenden Faktor der therapeutischen Wirksamkeit ansehen, wie dies von anderer Seite geschehen ist. Vor allem kann ich Kurdinowski's Beobachtungen nicht bestätigen, dass bei grösserer Dosis der Gefässverengerung eine „paralysirende, gefässerweiternde Wirkung" an Ort und Stelle folge. Vielmehr stimme ich O. B. Meyer zu, dass mit steigender Concentration auch der Reizerfolg gesteigert werde; das Optimum lässt sich bei der individuell verschiedenen Reizbarkeit des Uterus nicht allgemein formuliren. Für die praktische Anwendung in der Geburtshilfe war in erster Linie die therapeutische Dosis zu umgrenzen; hinsichtlich der intramusculären Injection habe ich bei einer Einzeldosis von 0,0001 und einer Maximaldosis von 0,0003 niemals Nebenwirkungen beobachtet. Ich stimme Kurdinowski völlig bei, dass eine Steigerung der Dosis über die therapeutische Reizschwelle unzweckmässig sei. Die individuell differente Giftempfindlichkeit ist aber bei der uteromusculären Injection sehr zu beachten; die eben erwähnten Dosen gelten auch für diese Art der Verabreichung mit der Einschränkung, dass die Injection in die Gefässbahn vermieden werden konnte, was sich im Einzelfall nie vorhersehen lässt. Deshalb ist bei ihr die Beachtung des Pulsverhaltens und eventueller allgemeiner Nebenerscheinungen toxischer Natur der Gradmesser der Dosirung. Die toxischen Symptome sind dabei schon bei 0,00002 möglich; bei ihrem Auftreten ist die Injection unverzüglich abzubrechen; indessen auch in solchen Fällen, bei notwendig

gewordener minimalster Gifteinverleibung, war die specifische Uteruswirkung nie zu vermissen.

Zum Schlusse möchte ich die Indicationen für die Anwendung des Suprarenins und die jeweilige Applicationsart zu präcisiren suchen. Für diese bildet die Wirkungsform am Uterus die Basis: die „primäre" Vasoconstriction in den Gefässen des Uterus kann von uns nur in beschränktem Maasse genützt werden. Der Modus der Beeinflussung der Contractionen ist für eine rationelle Einführung in die geburtshülfliche Therapie der maassgebende Gesichtspunkt; da hiervon die „secundäre" mechanische Vasoconstriction entsprechend den physiologischen Verhältnissen abhängig ist, ist dieser auch bedeutungsvoll im Sinne einer Anämisirung.

In folgenden Punkten stimmen die Befunde meiner Untersuchungen am Menschen mit den experimentellen Ergebnissen am Uterus des Tieres von Kurdinowski, O. B. Meyer bezw. denen Kehrer's am überlebenden menschlichen Uterus überein. Auf Suprarenin treten sofort Contractionen von ungeheurer Stärke auf; die unmittelbare Contractionssteigerung ist zumeist eine tetanische. Dieser Effect könnte therapeutisch in den wenigsten Fällen verwendet werden; doch ist der tetanische Zustand nach meinen Beobachtungen nur von kurzer Dauer. Viel wichtiger ist ein anderer Reizerfolg. Es wird der natürliche Tonus der Uterusmuskulatur gesteigert; klingt dieser ab, so bleibt doch über lange Zeit eine erhöhte Erregbarkeit, schon auf minimale mechanische Reize sich äussernd. Die Thätigkeit der Uterusmuskulatur wird regularisirt, mit dem Resultat der frequenteren und kräftigeren Spontancontractionen. Hervorhebenswerth ist die Thatsache, dass keineswegs mit der Contractionssteigerung etwa das Wehenschmerzgefühl stärker wird.

Aus diesen Gründen ist die Indicationsbreite für eine Anwendung des Suprarenins in der geburtshülflichen Therapie keineswegs so eng umgrenzt, wie Kurdinowski auf Grund seiner thierexperimentellen Befunde zu folgern geneigt ist. Einen ausserordentlich grossen therapeutischen Gewinn bringt uns das Suprarenin zur Bekämpfung acuter Blutungen in der Nachgeburtsperiode, der Atonien aus Wehenschwäche. Hier hatten die alten Uterustonica wegen der verzögerten Action zumeist versagt. Wir sind imstande eine Atonie augenblicklich zu meistern; ich möchte

in dieser Beziehung das Mittel vergleichen mit der Wirkung von intravenöser Strophantininjection in seinem Verhältnis zu den anderen Digitalispräparaten. Sowie wir durch diese augenblicklich einen günstigen Umschwung bei bestimmten Kreislauftsstörungen herbeiführen können und obendrein noch eine Dauerwirkung erzielen, so steht es ähnlich mit dem Suprarenin, „das Strophanthin der Uterustonica". Ich acceptire vollständig die Formulirung der Indication von Kurdinowski[1]): „Bei sehr starken z. B. atonischen Blutungen, welche besonders in der Privatpraxis den Arzt manchmal zur Verzweiflung bringen können, oder dort, wo die Quelle der Blutung, der umgebenden Verhältnisse wegen, nicht schnell entdeckt oder beseitigt werden kann, wo die Tamponade und alle übrigen gewöhnlichen Mittel der ersten Hülfe kraftlos sind, und wo inzwischen jede weitere Minute ein verhängnissvolles Ende näherrückt, da ist am Platze sich der werthvollen Eigenschaften des „Adrenalins" zu erinnern." Ich füge hinzu: den sichersten und augenblicklichen Effect erzielt man in diesen Fällen durch die „percutane uteromusculäre" Suprarenininjection. Ich möchte diese nur für die extremen Fälle stärkster Atonien, bei denen eine vorher verabfolgte intramusculäre Injection (subcutan) ohne besonderen wirksamen Effect war, unter all den besprochenen Cautelen angewandt sehen. Bei anämischen, schwächlichen Personen muss die Injection besonders vorsichtig, langsam, unter Controlle des Pulses und der Allgemeinerscheinungen (Toxicität) geschehen; denn ein acuter Herzstillstand ist bei geschwächten Herzen dann möglich, wenn das Mittel in toxischen Dosen unmittelbar in die Blutbahn gelangt (Gerhardt). Sie kann aber unter Umständen sogar eine Besserung des Kreislaufs zur Folge haben und eine Herzschwäche bekämpfen. Ueber die Anwendung bei Herzerkrankungen habe ich keine Erfahrung; doch möchte ich wünschen, dass diesem Punkte auf alle Fälle Beachtung geschenkt werden möge. Eine intravenöse Injection, wie sie Kurdinowski noch vorgeschlagen hat, ist unter allen Umständen zu verwerfen. v. Herff theilte in der Discussion zu meiner vorläufigen Mittheilung einen Todesfall mit, bei dem er nach Anwendung aller üblichen Mittel gegen Atonie zur Injection in die Uterussubstanz (2 mal 1,0 Hämostasin-Bern) schritt. Herr v. Herff hatte die dankenswerthe Güte mir einen Ausschnitt aus dem Correcturbogen des betr. Jahresberichts

1) Dieses Archiv. 1906. Bd. 78. S. 574.

zu überlassen und mir noch brieflich mitzutheilen, dass es sich um eine absolute Atonia uteri handelte, „nichts half“. Solche Fälle giebt es eben glücklicherweise nur selten. Hier muss unter Umständen das radicalste Mittel, die Totalexstirpation, bezw. „der Porro“ zur Rettung der Patientin ausgeführt werden. Jedenfalls verdient die Beobachtung dieses so erfahrenen Klinikers volle Beobachtung; ob dem Nebennierenpräparat der Exitus zur Last zu legen ist, kann meines Erachtens nicht entschieden werden.

Die subcutane Injection kann in allen Fällen, also auch bei atonischen Blutungen mässigeren Grades, angewandt werden; der Einwand einer Gefahr, den Kurdinowski noch, aus theoretischen Ueberlegungen herleitend, in einer starken Erhöhung des allgemeinen Blutdruckes sah, entfällt nach meinen tonometrischen Befunden.

Die uteromusculäre Injection ist aber vor Allem auch noch in Betracht zu ziehen bei Ausführung einer Sectio caesarea; hier macht sich die augenblickliche vasoconstringirende und musculotetanisirende Eigenschaft am brauchbarsten geltend; der Atonie wird durch Regularisirung des Uterustonus vorgebeugt.

Ueberhaupt möchte ich betonen, dass eine Nachblutung, durch das Suprarenin als solches ausgelöst, nach unseren Kenntnissen von seiner Pharmakodynamik nicht zu befürchten ist; wenn sich in der Literatur solche Hinweise finden, dass sich nach Suprareningebrauch bei Operationen Nachblutungen einstellten, so war ihr Grund einzig und allein inexacte Blutstillung. Die chirurgischen Principien der Blutstillung an grösseren Gefässen dürfen freilich nicht vernachlässigt werden; wie sollte auch das Suprarenin hier einen Ersatz bieten? Eine Aenderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch die Nebennierenpräparate ist nach den darauf gerichteten Untersuchungen (Möller u. A.) ausgeschlossen. Theoretisch kann mangels eigener Erfahrung die Indication localer Injection auch für die übrigen Operationen am graviden Uterus aufgestellt werden, wie vaginaler Kaiserschnitt. Die Portioinjectionen können auch nützlich sein bei intrauterinen Eingriffen am puerperalen Uterus, so bei Ausräumung retinirter Theile oder bei einer Curettage. Es wird dadurch der Consistenzunterschied für die operirende Hand prägnanter und Perforationen durch den gesteigerten Tonus des Uterusmuskels leichter vermieden.

Bei Placenta praevia kann das Suprarenin[1]) in blut-

1) Bis zur Ausführung der üblichen tamponirenden Therapie.

sparender Absicht durch Einschränkung der Blutzufuhr zum Uterus einen therapeutischen Effect haben; viel darf man sich hierbei nach Maassgabe des ursächlichen Zusammenhanges nicht versprechen.

Zur Geburtserregung (Einleitung einer Fehl- oder Frühgeburt) reicht das Mittel keineswegs aus; wir können die üblichen mechanischen erweiternden Methoden nicht entbehren. Doch werden wir durch das Suprarenin in den Stand gesetzt, die Erregbarkeit zu wecken und zu steigern; insofern sehe ich auch hier einen nicht zu vernachlässigenden therapeutischen Gewinn.

Die Auswerthung der wehenregularisirenden Eigenschaft des Suprarenins verdient bei Wehenschwäche, besonders in der Austreibungszeit, künftig noch vollste Beachtung. Ich habe leider mangels weiteren geeigneten Materiales keine ausreichenden Erfahrungen sammeln können. Vorläufig dürfen für diese Zwecke nur solche Kreissende ausgewählt werden, deren Früchte bereits todt sind, oder die sich in der Austreibungszeit befinden und bei Gefährdung des kindlichen Lebens jederzeit ein die Mutter nicht schädigendes Entbindungsverfahren erlauben. Die von uns beobachtete tonische Stricturirung des Muttermundes mahnt immerhin zur Vorsicht.

Auch für die Blutungen in den ersten Tagen des Wochenbettes, falls sie nicht auf Retention von Eitheilen beruhen, ist die Suprareninverwendung möglich. Ist ausser einem primären Erschlaffungszustand der Gebärmutter eine Schlaffheit der Bauchdecken als secundäre Ursache hinzugekommen, so ist es klar, dass dieser ausserdem durch Bandage des Leibes etc. zu begegnen ist. In den späteren Wochenbettstagen, in denen die natürliche Erregbarkeit des puerperalen Uterus gradatim zurückgeht, bietet sich dem Suprarenin ein schlechter Angriffspunkt. Daher haben die Subinvolutionen eine schlechte Aussicht auf rationelle Suprareninbeeinflussung.

Wenn bei der Anwendung von Arzneistoffen überhaupt eine verständige Kritik und Analyse der Symptome und Krankheitszustände in den Einzelfällen, in denen sie gebraucht werden können, als Richtschnur für wissenschaftliche Medication zu gelten haben, so gilt diese Forderung in allererster Linie für das Suprarenin. Der Umstand, dass man die Componenten seiner Wirkung überschaut, erleichtert im Einzelfall die Indicationsstellung. Indi-

vidualisirendes Vorgehen in der Indication, der Application und Dosirung schützt hier ebensosehr vor enthusiastischer Ueberschätzung wie vorurtheilsvoller Zurückhaltung.

Anhang:

Protokollnotizen zu den Versuchen.

G., Anna, 24 J., I p. Spontangeburt 6. 5. 1 Uhr 10 Min. p. m. (Geburtsdauer 21 Stunden). 3 Uhr p. m. auf Credé Placenta, vollständig. 3 Uhr 40 Min. Versuch der intrauterinen Ballonwehenschreibung, negativ. 3 Uhr 46 Min. intrauterine Berieselung mit Suprarenin-Lösung (1 : 100 physiologische Kochsalzlösung, körperwarm), kein Effect zu constatiren; daher 4 Uhr 15 Min. intramusculäre Injection. Uterus sofort contrahirt. 7. 5. Versuch (siehe Curve 3, 4). Wochenbett. 8. 5. (3. Tag 38,3, Puls 84). 9. 5. 38,6, Puls 108 vom 6. Tag ab weiterer Verlauf ungestört, am 12. Tag entlassen. Kind gedieh.

W., Bertha, 22 J., I p. Gemini; Uterus arcuatus 28. 4. 9 Uhr 35 Min. bezw. 10 Uhr 5 Min. a. m. Spontangeburten (Dauer 10 Stunden 35 Min.). 10 Uhr 20 Min. Spontanausstossung der 1. Placenta, geringe Blutung. 10 Uhr 50 Min. uteromusculäre Injection (0,00001) sofort sehr harte Contraction von 2 Min. Dauer; Puls zunächst etwas schneller (von 64 auf 68); etwas Frösteln, einmal Gähnen (zufällig?) 10 Uhr 55 Min. Wehe; Plac. spont., vollständig. Keine Blutung. Beide Plac. waren vollständig voneinander getrennt. Wochenbett afebril. Am 17. Tage entlassen.

S., Rosa. 23 Jahr, I p. 26. 4. 11 Uhr 50 Min. p. m. Spontangeburt (Dauer 17 Std.) 2. 5. (6. Tg. 38.9, Puls 112 foetide Lochien, Uterus 2 Querfinger breit über der Symphyse, Eisblase.) 3. 5. 6 Uhr 25 Min. p. m. Versuch (siehe Curve 2, 1.)

D., Anna. 40 J., II p. Ende der Gravidität (Hängebauch) 27. 4. kreissend; Wehenschwäche: Sitzbad von 42 ° C. 28. 4. aus dem Geburtssaal entlassen. 29. 4. vorzeitiger Blasensprung, (allgemein verengtes rhach. plattes Becken. C. v. 9,5 cm.) 12 Uhr Ordin. $4 \times 0{,}5$ Chinin. Wehen sehr schwach und selten. 1. 5. 5 Uhr 35 Min. Spontangeburt. (Dauer $45^1/_4$ Std.) 7 Uhr p. m. Versuch (s. Curve 2, 2 und 3) Wochenbett: Subinvolutio uteri (10. Tag Uterus handbreit über der Symphyse); Kind gediehen.

O., Marie. 26 J., I p. Im Vaginalsecret Gram negat. Diplokokken. 4. 5. 11 Uhr 15 Min. a. m. Spontangeburt (Dauer 9 Std. 25 Min.); keine innere Untersuchung. 12 Uhr Versuch (siehe Curve 2, 4). Nachmittags Nachwehen; trotzdem ziemlich starke Blutung (Nachgeburt vollständig). 9 Uhr 25 Min. p. m. Versuch; über Nacht Eisblase. 2. 5. Abgang eines faustgrossen Blutcoagels. Wochenbett: Subinvolutio, stinkende Lochien: 8. Tag 39,0, Puls 92; 12. Tag Uterus 3 Querfinger unter dem Nabel. 20. Tag Entlassung.

M. 26 J., II p. 5. 5. 5 Uhr 58 Min. p. m. Spontangeburt (Sturzgeburt); 5 Stunden Geburtsdauer. 6 Uhr 45 Min. p. m. Versuch (s. Curve 3, 2). Wochenbett: afebril (11. Tag entlassen). Kind sehr gut gediehen.

J. 20 J., II p. 22. 4. Spontangeburt (Dauer 5 Stunden). Nach rechtzeitigem Blasensprung missfarbenes Fruchtwasser. Kind nicht asphykt. 25. 4. intramusculäre Injection, intrauterine Ballonschreibung (Luftübertragung) versucht. 3 Uhr p. m. — 4 Uhr 38,2, Puls 96; 8 Uhr 39,7, Puls 96; 26. 4. 37,2, Puls 90. Lochien foetid. Wb.: von da ab afebril trotz stets foetider Lochien. 11. Tag gesund entlassen.

G., Elise. 23 J., II p. Spontangeburt 9. 5. 6 Uhr p. m. (Geburtsdauer $42^3/_4$ Std.). Wehenanfang schlecht, zuletzt gut. 6 Uhr p. m. meconiumhaltiges Fruchtwasser; Kind leicht asphyktisch. 5 Uhr 15 Min. p. m. Versuch (siehe Curve 6, 1). 6 Uhr 37 Min. Uterus steinhart, richtet sich auf (cf. Fall Schärf I. T.), nähert sich der vorderen Bauchwand (durch die schlaffen Bauchdecken leicht zu erkennen). 6 Uhr 45 Min. nach Compression der erschlafften Bauchdecken und Pressenlassen Spontanausstossung der Placenta, vollständig. Blutmenge 110 g. 7 Uhr 28 Min. intrauterine Suprareninberieselung (1 : 100 physiologische Kochsalzlösung) vor der Dammnaht. 7 Uhr 31 Min. Härte des Uterus. 8 Uhr 15 Min. seit der Injection häufige, sehr intensive Contractionen (spontane Angabe der Hebammenschwester); keine Wehen, keine Blutung. 8 Uhr 40 Min. auf minimalsten Reiz (blosses Handauflegen auf den Uterus) sofort sehr grosse Härte des Uterus. Die intelligente Schwester giebt spontan an, dass ihr auffalle, dass die Kreissenden seit unseren Versuchen ausserordentlich wenig Blut verlören; „den Uterus braucht man garnicht mehr zu massiren." Wochenbett ungestört (12. Tag entlassen), Kind gedieh sehr gut. 1. Tag Versuch (siehe Curve 6, 2) Uterus weich, in Nabelhöhe. 7 Uhr 12 Min. seit der Injection immer noch hart. Pat. klagt über Wehen. Kein reichlicherer Blutabgang. 8 Uhr 20 Min. Pat. giebt an, dass sie seit der Einspritzung sehr heftige Nachwehen habe.

S., Anna. 17 J., I p. 8. 5. 8 Uhr 30 Min. p. m. Spontangeburt (Dauer 20 Std. 15 Min.) 9 Uhr 50 Min. Uterus mitteltonisch. Plac. noch im Uterus. Fundus über der Nabelhorizontalen. Versuch (4, 3) 9 Uhr 56 Min. intramusculäre Injection. Pat. giebt spontan an „nach der Geburt habe ich garnichts gespürt, erst seit der Spritze". 10 Uhr 15 Min. Plac. gelöst (Fundus dachfirstförmig), intensive Härte (Wehenschmerz), Spontanausstossung der Plac. Blutmenge 100 g, darnach Mitteltonus. 10 Uhr 22 Min. kräftige Nachwehen, dabei nur mässige Härte des Uterus. Wochenbett afebril (13. Tag entlassen). Kind prächtig gediehen. 10. 5. (2. Tag) Blutcoagel abgegangen. 17. 5. (9. Tag) Versuch (siehe Curve 4, 4). Uterus 4 Querfinger breit über der Symphyse; nach dem ersten Aufstehen (1 Std.) blutige Lochien, Uterus weich. Pat. ist imstande, jeweils den Beginn und das Verschwinden der Contractionen selbst anzugeben und zwar geschieht das zeitlich etwas (um Secunden) früher als die palpatorische Wahrnehmung möglich ist. Bisher hatte sie derartige Zustände der Gebärmutter nicht wahrgenommen, ausser wenn das Kind trank.

B., M. 19 J., I p. 9. 5. 6 Uhr 6 Min. Spontangeburt (Dauer 8 Std.) 7 Uhr 38 Min. a. m. Versuch (siehe Curve 5, 5) intramusculäre Injection: Fundus 2 Querfinger über dem Nabel; 7 Uhr $38^1/_2$, Uterus hart, dextropon. 7 Uhr 40 Min. Puls irregulär, erkennbar bei den tonometr. Messungen. 7 Uhr 43 Min. Uterus stark contrahirt; Plac. gelöst; Bauchpresse mangelhaft, befördert die Plac. nicht heraus; es ward daher die Diastase der Mm. recti zu compensiren gesucht, die Hand lediglich als Gegendruck an den Fundus gebracht und die schlaffen Bauchdecken

mit der Ulnarseite eingedrückt. 7 Uhr 45 Min. Plac. spontan geboren, vollständig. 7 Uhr 52 Min. Uterus in Nabelhöhe, steinhart, keine Nachwehen. Wochenbett ungestört, 12. Tag entlassen; Kind gedieh sehr gut. 10. 5. (2. Tag) Versuch (siehe Curve 4, 6). Fundus in Nabelhöhle. Erst nach der 2. Injection deutlicher Ausschlag am Uterus: Steinhärte. 8 Uhr 46 Min. auf einmaligen Minimalreiz (einmaliges Hin- und Herfahren an der Vorderfläche des Uterus) wird der Uterus steinhart, was vor dem Versuch nicht geschah. 8 Uhr 47 Min. Beginn des Abklingens der Contraction, die indess noch deutlich zu constatiren ist; von 8 Uhr 49 Min. ab Mitteltonus (vorher war der Uterus weicher).

H., Ottilie. 20 J., I p. Im Vaginalsecret typische Gonokokken. Condylomata accuminata. Spitzbauch. Uterus arcuatus. Spontangeburt 11 Uhr 55 Min. a. m. (Dauer 16 Std.) Nach der Geburt lässt sich die Ursache des vorher beobachteten auffälligen Spitzbauches erkennen. Der Uterus ist nach rechts torquirt, sodass seine linke Kante fast ganz vorne liegt. Die linke Tubenecke vergrössert, sodass der Uterus wie ein einhörniger sich anfühlt. 12 Uhr 41 Min. Versuch (siehe Curve 8, 3) 1 Uhr 5 Min. Spontanausstossung der Plac. (nach Compression der erschlafften Bauchdecken). Wochenbett: 3. Tag Nachm. 38,3, Puls 82; vom 5. — 12. Tag subfebrile Temperatur bei deutlicher Bradycardie. 13. Tag Nachm. 39,5, Puls 90. Intrauterine Abimpfung mittelst Döderlein-Röhrchen. Gonokokken positiv; intrauterine Lysolspülung, von da ab afebriler Verlauf, am 21. Tag entlassen. 6. 4. Subinvolutio, Uterus 3 Querfinger breit über der Symphyse; seit der Entlassungsuntersuchung am Morgen: etwas Blutabgang. Versuch (siehe Curve 8, 5). Pat. vermag ganz präcis jeweils Anfang und Ende der Contractionen anzugeben.

Literatur.

1. Goldschmidt, S., Materialien zu einer Monographie über Nebennieren und Nebennierentherapie. Inaug.-Diss. Halle 1904. (Literatur von 1894 bis 1903 incl.)
2. Neu, Maximilian, Die Nebennierenpräparate und die Gelatine als blutstillende Mittel (mit besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung in der Gynäkologie und Geburtshülfe). Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 23. Heft 6.
3. Kurdinowski, E. M., Der Geburtsact, am isolirten Uterus beobachtet. Adrenalin als ein Gebärmuttermittel. (Physiologische und pharmakologische Versuche an der isolirten Gebärmutter.) Dieses Archiv. 1904. Bd. 73. S. 425.
4. Schaefer, E. A., On certain practical applications of extracts of suprarenal medulla. Brit. med. journ. 1901. S. 1009.
5. Cramer, Ueber die Verwendung des Adrenalins in der Gynäkologie. Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 34. S. 609.
6. Franz, Studien zur Physiologie des Uterus. 1. Mittheilung. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 53. S. 361.
7. Kehrer, E., Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an

den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Separat-Abdruck aus diesem Archiv. Bd. 81. Heft 1. (Festschrift für F. A. Kehrer.)

8. Labhardt, A., Bemerkung zu den Arbeiten von Dr. E. M. Kurdinowski über physiologische und pharmakologische Versuche an der isolirten Gebärmutter. Centralbl. f. Gyn. 1905. No. 6. S. 168.
9. Kurdinowski, E. M., Einige neue Angaben über die experimentelle Methodik des Uterus im Allgemeinen und die Registration der Contractionen seiner Hörner im Besonderen. Centralbl. f. Gyn. 1905. No. 22. S. 677 bezw. 687.
10. Küstner, Lage- und Bewegungsanomalien des Uterus und seiner Nachbarorgane. Veit's Handb. d. Gyn. 1907. Bd. 1.

10a. Heinricius, Eine Methode zum graphischen Aufzeichnen der Contractionen des nichtschwangeren Uterus. Finska Läkaresällskapet Handlingar. 1889. Bd. 31. p. 349. Ref. Centralbl. f. Gyn. 1889. S. 676.

11. Freund, R., Zur Lehre von den Blutgefässen der normalen und kranken Gebärmutter. Jena 1904. G. Fischer.
12. Schenk, F., Der Kaiserschnitt nach Porro und seine Modificationen. v. Winckel's Handb. d. Geburtsh. Bd. III, 1. S. 669.
13. Kleinhans, F., Der erhaltende Kaiserschnitt. v. Winckel's Handb. der Geburtsh. Ibid. S. 735.
14. Olshausen, R., Zur Lehre vom Kaiserschnitt. Centralbl. f. Gyn. 1906. No. 1. S. 1.
15. Sänger, M., Der Kaiserschnitt etc. Kritiken, Studien und Vorschläge zur Verbesserung des Kaiserschnittes. Leipzig 1882. Engelmann.
16. v. Braun-Fernwald, R., Ueber die in den letzten 10 Jahren ausgeführten Sectiones caesareae. Dieses Archiv. 1899. Bd. 59.

16a. Sänger, Ein Kaiserschnitt nebst Bemerkungen. Centralbl. f. Gynäkol. 1891. No. 35. S. 726.

17. Palm, H., Untersuchungen über die Bedeutung des Mutterkorns und seiner Präparate für die Geburtshülfe mit specieller Berücksichtigung des Sphacelotoxins. Dieses Arch. 1902. Bd. 67.
18. Palm, H., Referat über das Mutterkorn. Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. 1902. Bd. 16.
19. Jacobj, Das Sphacelotoxin, der specifisch wirksame Bestandtheil des Mutterkorns. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 39.
20. Leopold und Haake, Ueber 100 Sectiones caesareae. Dieses Archiv. 1898. Bd. 56. S. 1.
21. Gerhardt, Ueber die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 44. 1901. S. 161.
22. Pick, F., Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernden Mittel. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1899. S. 399.
23. Läwen, Quantitative Untersuchungen über die Gefässwirkung von Suprarenin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904. Bd. 51.
24. Meyer, O. B., Ueber einige Eigenschaften der Gefässmusculatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. (Gekrönte Preisschrift.) Zeitschr. f. Biolog. 1906. No. 48. S. 352.

25. Lehmann, Ueber Adrenalin (Thierversuche). Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 49. S. 2048.
26. Braun, H., Die Localanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und practische Anwendung. Leipzig 1905. J. A. Barth.
27. Müller, B., Ueber künstliche Blutleere. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 5 und 6.
28. Müller, B., Ueber Anämisirung und Localanästhesie. Centralbl. f. Gyn. 1905. No. 2.
29. Roith, O., Zur Anatomie und Physiologie des Nervensystems des Uterus. (Sitzungsber. d. mittelrhein. Gesellsch. für Geburtsh. u. Gyn.) Separat-Abdr. aus d. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 25. Heft 1. S. 119.
30. Roith, O., Zur Innervation des Uterus. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 25. H. 1. S. 79.
31. Labhardt, A., Das Verhalten der Nerven in der Substanz des Uterus. (Habilitationsschrift.) Sonder-Abdruck aus diesem Archiv. Bd. 80. Heft 1.
32. Biberfeld, J., Pharmakologische Eigenschaften eines synthetisch dargestellten Suprarenins und einiger seiner Derivate. Separat-Abdr. aus der Med. Klinik. 1906. No. 45. S. 5.
33. Möller, S., Kritisch-experimentelle Beiträge zur Wirkung des Nebennierenextractes (Adrenalin). Gekrönte Preisarbeit. Therapeut. Monatsh. 1905. S. 547. 1906. S. 25.
34. Braun, H., Die Localanästhesie, ihre wissenschaftliche Grundlage und practische Anwendung. Leipzig 1905. Barth.
35. Velich, Wiener med. Blätter. 1897. No. 45. Wiener med. Wochenschr. 1898.
36. Gerhardt, D., Ueber die Wirkungsweise der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891. Bd. 44. S. 161.
37. Gottlieb, R., Ueber die Wirkung des Nebennierenextractes auf Herz und Blutdruck. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38. 1896. S. 399. Bd. 43. S. 286.
38. Mendel, F., Die intravenöse Therapie. Separat-Abdr. aus „Die ärztliche Praxis". 1905. No. 21/22.
39. Strauss, H., Zur Methodik der intravenösen Therapie. Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 4.
40. v. Recklinghausen, H., Ueber Blutdruckmessung beim Menschen. Separat-Abdr. aus d. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46. 1901.
41. v. Recklinghausen, H., Unblutige Blutdruckmessung. 1. und 2. Abhandlung: Messung des Blutdruckes in den grossen Arterien des Menschen. 3. Abhandlung: Messung des Blutdruckes in den kleinen Arterien, Venen und Capillaren des Menschen. Separat-Abdr. aus d. Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 55. 1906.
42. v. Recklinghausen, H., Was wir durch die Pulsdruckcurve und die Pulsdruckamplitude über den grossen Kreislauf erfahren. Separat-Abdr. aus d. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 56. 1907.

43. Jaschke, R. Th., Ueber die diagnostische und prognostische
der Pulsdruckmessung, mit besonderer Berücksichtigung der
amplitude. Die Heilkunde. (Im Manuscript bezw. Correctur
Verf. gütigst zum Studium überlassen.)
44. Erb, W. jun., Ueber den Einfluss von Blutdruckschwankung
Concentration des arteriellen und venösen Blutes. Separat-Abdr
Deutschen Arch. f. klin. Med. Bd. 88. S. 38.
45. Neu, Maximilian, Experimentelle und klinische Blutdruckunter
mit Gärtner's Tonometer. Preisarbeit der med. Facultät Heidelb
C. Winter. (Separat-Abdr. aus d. Verhandl. des naturhist. Verei
Bd. 7. Heft 2. S. 27.
46. Krehl, L., Pathologische Physiologie. 1904. S. 88 ff.
47. Dehio, Ueber den Einfluss auf die arhythmische Herzthätigkeit.
f. klin. Med. Bd. 52. S. 97.
48. Thies, Erfahrungen bei der Verwendung des Adrenalins zu
stützung der localen Anästhesie. Inaug.-Diss. Leipzig 1903.
49. Klemperer, Felix, Zur Methodik und Bedeutung der Pulsdruckm
Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 23. S. 919.
50. Boinet, Comptes rendues de la société de Biologie. Bd. 51, 55.
générale de medécine. 1903. Cit. nach Möller. p. 38.
51. Barbour, Atlas of the anatomy of labour etc. Edinburgh and L
1896. Johnston.
52. Braune, W., Die Lage des Uterus und Fötus am Ende der Schw
schaft. Leipzig 1872. Veit u. Co.
53. Waldeyer, W., Medianschnitt einer Hochschwangeren. Bonn
Cohen u. Sohn.
54. Waldeyer, W., Beiträge zur Kenntniss der Lage der weiblichen B
organe nebst Beschreibung eines frontalen Gefrierschnittes des Uteru
vidus in situ. Bonn 1892. Friedr. Cohen.
55. Schroeder, K., Tafeln zu: Der schwangere und kreissende U
Bonn 1886. Cohen u. Sohn.
56. v. Rosthorn, Anatomische Veränderungen im Organismus währen
Schwangerschaft. v. Winckel's Handb. d. Geburtsh. Bd. I, 1.
baden 1903. Bergmann.
57. Fraenkel, A., Zur Digitalistherapie. Separat-Abdr. aus den Verl
des 23. Congresses f. inn. Medicin 1906.
58. Kurdinowski, E. M., Ueber die reflectorische Wechselbeziehung
Dieses Archiv. 1907. Bd. 81. H. 2.
59. Roith, O., Zur Anatomie und klinischen Bedeutung der Nervengef
im weiblichen Becken. Separat-Abdr. aus: Dieses Archiv. Bd. 81.
60. Sahli, Ueber das absolute Sphygmogramm und seine klinische Bede
nebst kritischen Bemerkungen über einige neuere sphygmomanomet
Arbeiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 81. S. 493.
61. Strassburger, J., Ueber Blutdruck, Gefässtonus etc. Separat-Abd
dem Deutschen Arch. f. klin. Med. Bd. 82. S. 559.
62. Schatz, F., Beiträge zur physiologischen Geburtskunde. Dieses A
1873. Bd. 3. S. 59.

63. Schatz, F., Ueber die Formen der Wehencurve und über die Peristaltik des menschlichen Uterus. Dieses Archiv. 1886. Bd. 27. S. 284.
64. Dönhoff, Ueber die Einwirkung des Chloroforms auf den normalen Geburtsverlauf nach Untersuchungen mit dem Tokodynamometer. Dieses Archiv. 1892. Bd. 42. S. 315.
65. Schaeffer, O., Experimentelle Untersuchungen über die Wehenthätigkeit des menschlichen Uterus, ausgeführt mittelst einer neuen Pelotte und eines neuen Kymographion. Berlin 1896. A. Hirschwald.
66. Schaeffer, Wechselnder Tonus der Gebärmutter auf intrauterine Reizung hin. Separat-Abdr. aus d. Centralbl. f. Gyn. 1905. No. 40.
67. Schaeffer, Kritik der Wehen erregenden Methoden etc. Volkmann's Samml. klin. Vortr. 1906. Gynäk. No. 154.
68. Schaeffer, Die austreibenden Kräfte. v. Winckel's Handb. f. Geburtsh. Bd. 1 u. 2. S. 872ff.
69. Ehrmann, R., Ueber eine physiologische Werthbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. S. 97.

Abgeschlossen am 24. Juni 1907.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

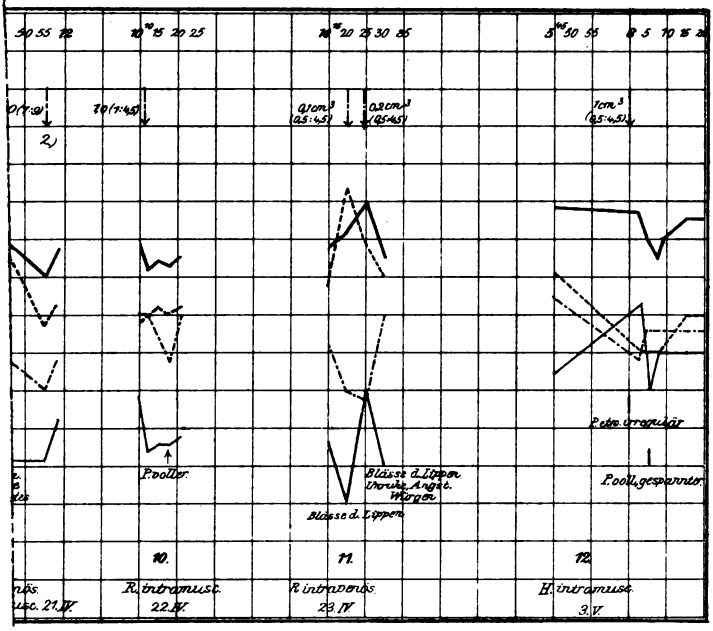
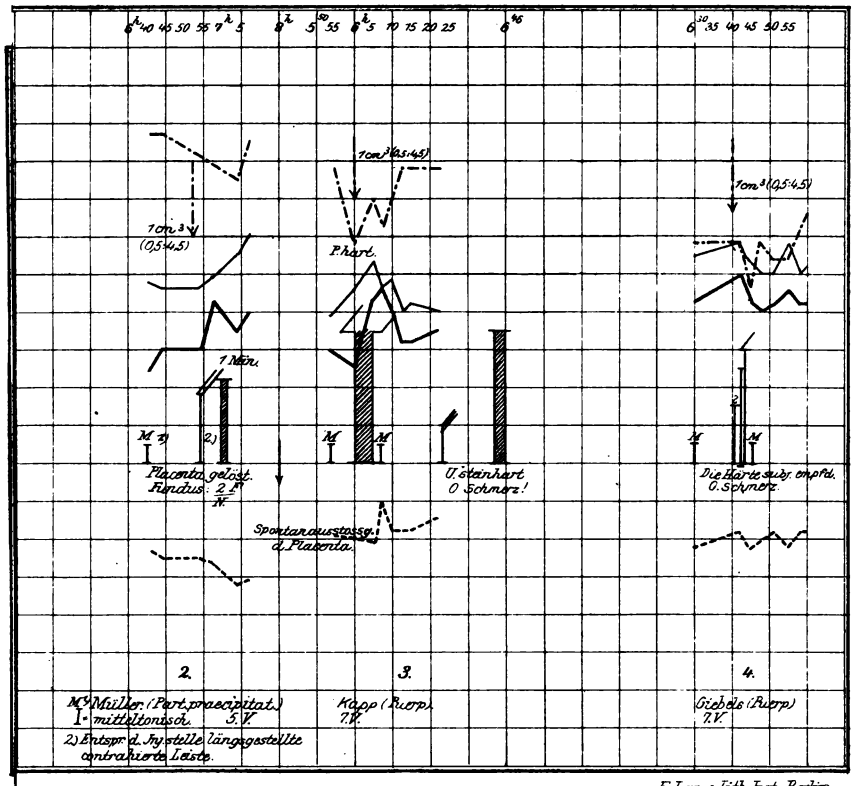


Fig. 3.



E. Laue, Lith. Inst., Berlin.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

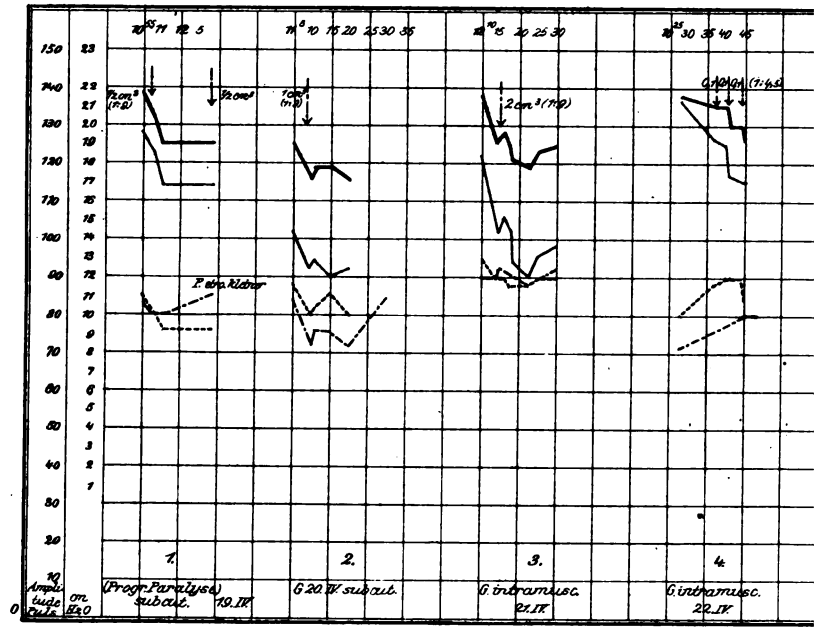
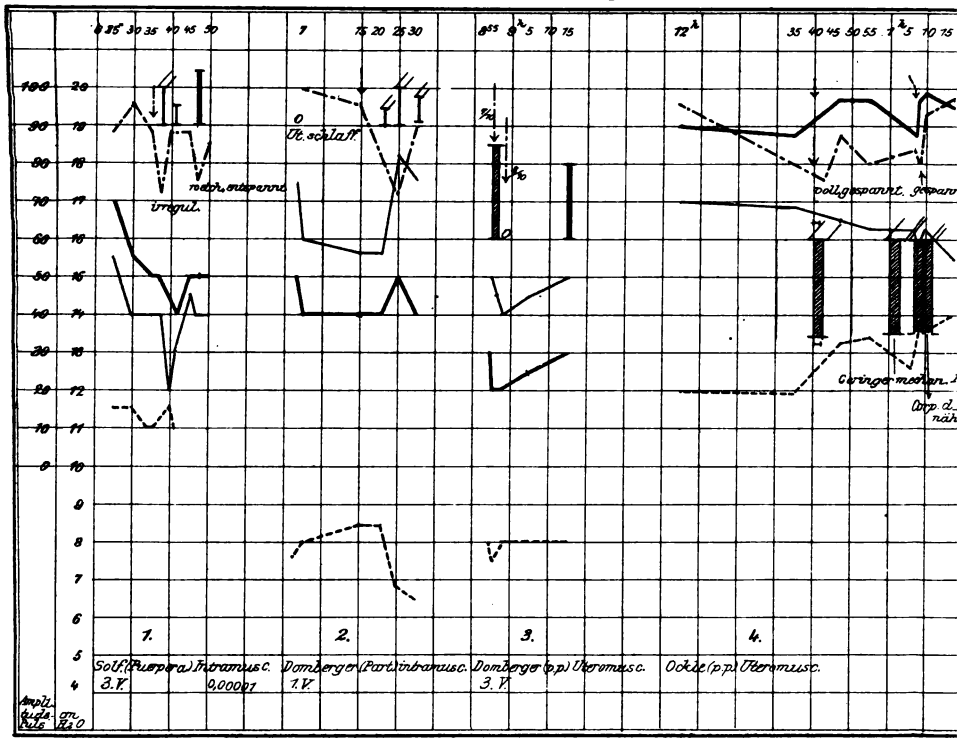


Fig. 2.



Wehe bzw. Contrakt.

Blut

Fig. 5.

Taf II.

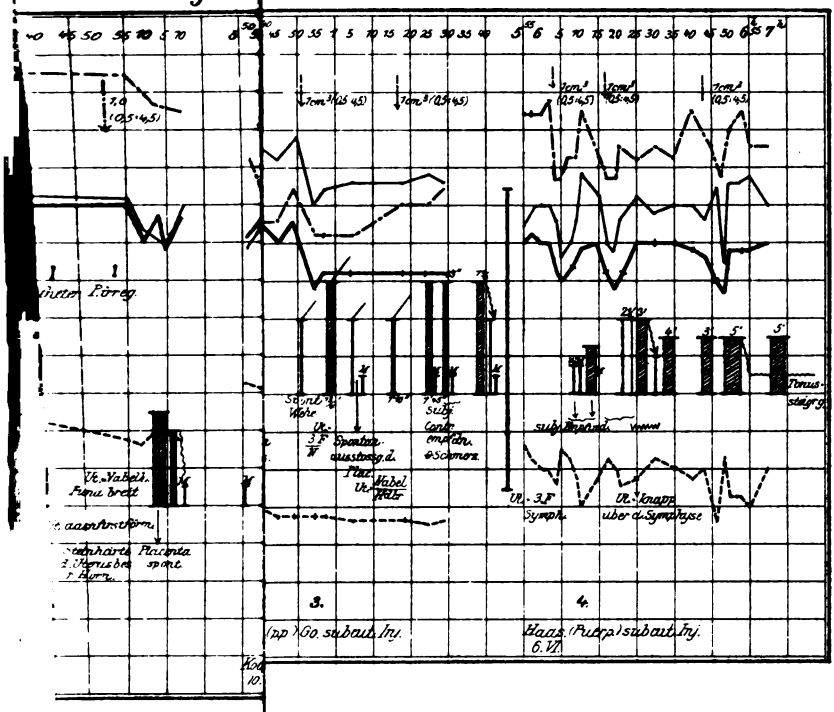
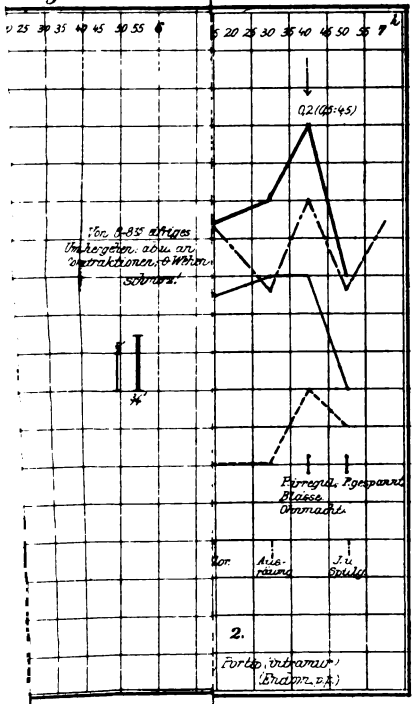


Fig. 7.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin

Fig. 4.

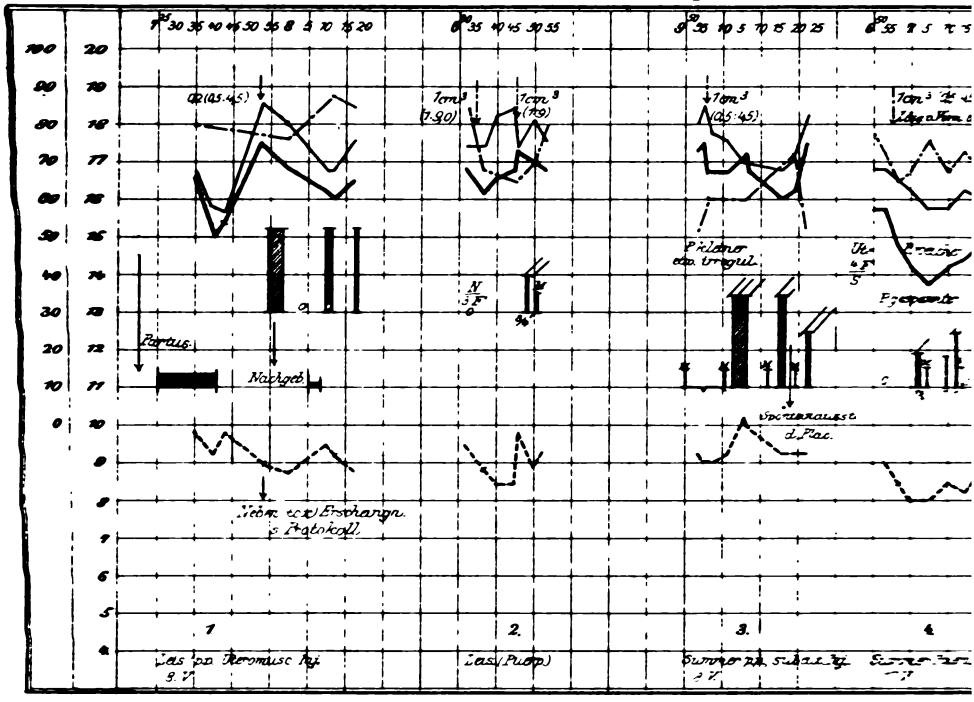
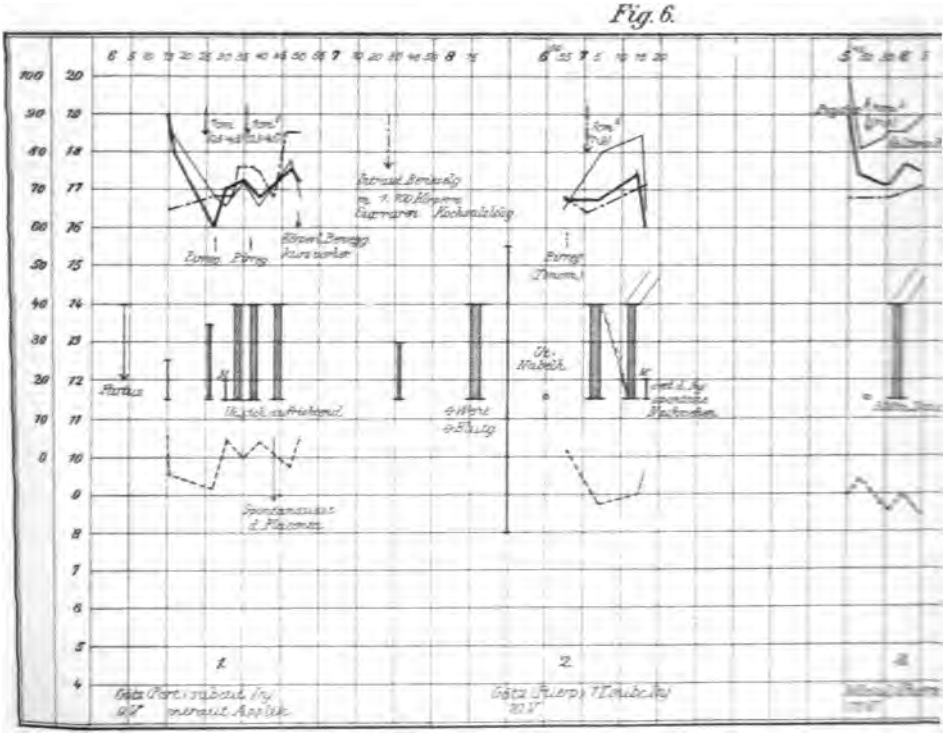


Fig. 6.



Wehr Blatt

Fig. 1.

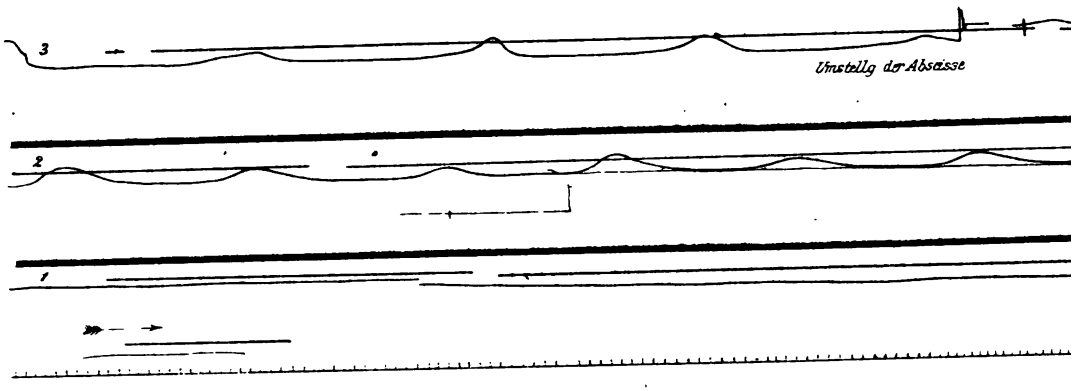
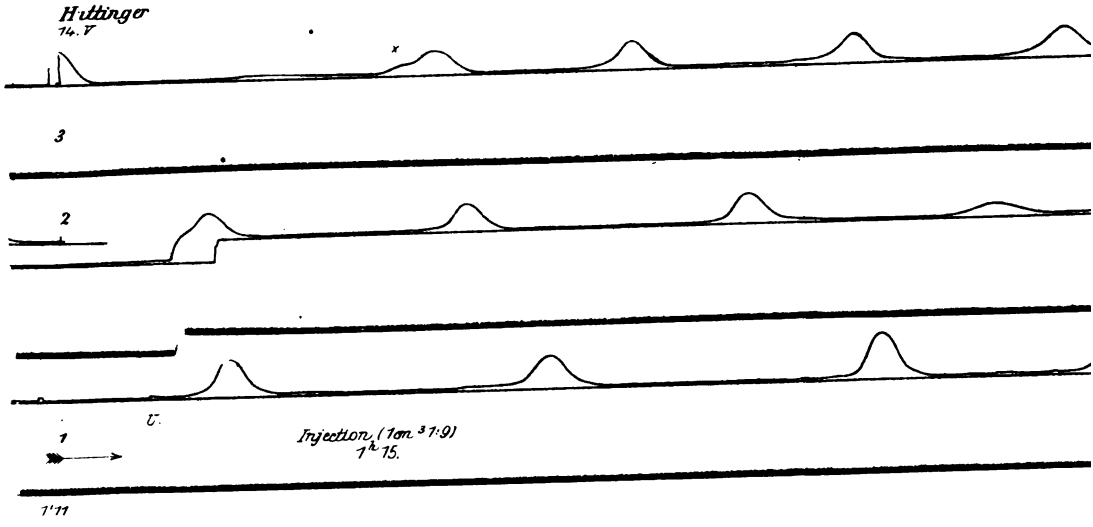
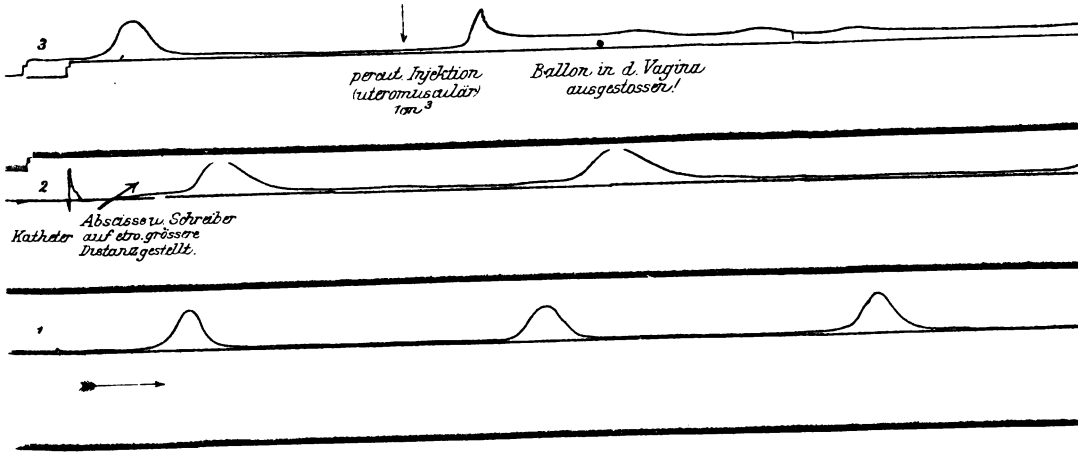


Fig. 2.



Fig



LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.